

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darolutamid (NUBEQA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	14
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit	21
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EBRT	Perkutane Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy)
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FWB	Funktionelles Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th revision, German Modification)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
OATP	Organisches Anion-Transporterpolypeptid
P-gp	P-Glykoprotein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PCS	Prostatakrebs-Teilskala (Prostate Cancer Subscale)
PFS2	Progressionsfreies Überleben 2 (Progression-free Survival 2)
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
rPFS	Radiologisches progressionsfreies Überleben (Radiographic Progression-free Survival)
RR	Risk Ratio
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
SWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Gebäude K56 Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51368 Leverkusen, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Darolutamid
Handelsname:	NUBEQA®
ATC-Code:	L02BB06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41941
Pharmazentralnummer (PZN)	15586709
ICD-10-GM-Code	C61 (Bösartige Neubildung der Prostata)
Alpha-ID	I21708

ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation; PZN: Pharmazentralnummer

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie.	17. Juli 2025	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.
mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.	27. März 2020
NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.	27. Februar 2023
mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Männer mit mHSPC	Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid oder konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid oder konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel

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

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 10. Oktober 2024 statt (Beratungsanforderung 2024-B-187).

Für das diesem Modul zugrundeliegende Indikationsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom“ mit Darolutamid in Kombination mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer Androgendeprivationstherapie (ADT) folgt Bayer Vital GmbH (im Folgenden BAYER genannt) der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT):

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

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

BAYER schließt sich den Ausführungen des G-BA an, mit denen die Bestimmung der ZVT begründet wurde und folgt der Festlegung der ZVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid + ADT erfolgte auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie ARANOTE, in der Darolutamid + ADT gegen Placebo + ADT verglichen wurde. Insgesamt wurden 669 Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in die Studie eingeschlossen. Da für das zu bewertende Arzneimittel keine mit der vom G-BA festgelegten ZVT direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde zur Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + ADT ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT-Option Apalutamid + ADT anhand der TITAN-Studie durchgeführt. TITAN ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der Apalutamid + ADT gegen Placebo + ADT verglichen und 1.052 Patienten mit mHSPC eingeschlossen wurden.

Für Patienten mit mHSPC konnte bereits in der ARASENS-Studie gezeigt werden, dass die Gabe von Darolutamid zusätzlich zur ehemals als Standardtherapie betrachteten Kombination ADT + Docetaxel die Wirksamkeit verbessert, die Lebensqualität erhält und eine mit dem Kontrollarm vergleichbare Verträglichkeit aufweist. In der ARASENS-Studie, in der mit dem Komparator ADT + Docetaxel gegen eine Kombinationstherapie getestet wurde (in den Studien zu allen anderen Therapieoptionen im mHSPC wurde jeweils gegen eine ADT-Monotherapie verglichen), konnte eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt werden. Entsprechend stellte der G-BA für die Kombination Darolutamid + Docetaxel + ADT einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Darolutamid stand als wirksame und verträgliche Therapieoption bislang nur für Patienten mit mHSPC zur Verfügung, die für eine Chemotherapie geeignet sind. Mit der Zulassungserweiterung für die Kombination Darolutamid + ADT für Patienten mit mHSPC steht Darolutamid nun auch für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, als weitere Therapieoption zur Verfügung.

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Nutzens von Darolutamid + ADT sowie des Zusatznutzens gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT beschrieben. Eine Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der ARANOTE-Studie und des adjustierten indirekten Vergleichs mit der TITAN-Studie, die zur Ableitung des Zusatznutzens

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

herangezogen werden, sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, werden in Tabelle 1-7 (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und Tabelle 1-8 (unerwünschte Ereignisse) dargestellt.

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

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert			
Mortalität				
Gesamtmortalität ^a	0,81 [0,59; 1,12]	0,67 [0,51; 0,89]	Zusatznutzen nicht belegt	
	1,21 [0,79; 1,86], 0,3753			
Morbidität/Symptomatik				
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis ^a	0,83 [0,45; 1,53]	0,80 [0,56; 1,15]	Zusatznutzen nicht belegt	
	1,03 [0,51; 2,11], 0,9303			
Schmerz gemessen anhand des BPI-SF ^a				
Zeit bis zur ersten Verbesserung ^b des stärksten Schmerzes	1,22 [0,88; 1,69]	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar			
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung ^b des stärksten Schmerzes	1,39 [0,94; 2,07]	1,40 [1,01; 1,93]		
	1,00 [0,60; 1,66], 0,9862			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des stärksten Schmerzes	0,68 [0,53; 0,87]	-	Zusatznutzen nicht belegt	
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar			
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes	0,77 [0,54; 1,11]	0,86 [0,69; 1,07]		
	0,90 [0,59; 1,37], 0,6204			
Zeit bis zur ersten Verbesserung ^b der Schmerzbeeinträchtigung	1,23 [0,82; 1,84]	0,92 [0,60; 1,41]	Zusatznutzen nicht belegt	
	1,33 [0,74; 2,40], 0,3391			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung	0,64 [0,49; 0,83]	0,84 [0,63; 1,11]	Zusatznutzen nicht belegt	
	0,76 [0,52; 1,12], 0,1614			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren ^a			
Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren	0,69 [0,36; 1,33]	-	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a			
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verbesserung ^b um mindestens 23,4 Punkte	1,24 [0,86; 1,78]	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verbesserung ^b um mindestens 10 Punkte	1,08 [0,86; 1,35]	0,88 [0,72; 1,08]	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	1,23 [0,90; 1,66], 0,1879		
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 23,4 Punkte	0,66 [0,50; 0,87]	-	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	0,76 [0,61; 0,93]	1,02 [0,85; 1,22]	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	0,74 [0,56; 0,98], 0,0345		

a: Schwerwiegendes bzw. schweres Symptom

b: Für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. bestätigten Verbesserung bedeutet ein HR >1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT.

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT (Ausgenommen Zeit bis zur Verbesserung von FACT-P bzw. BPI-SF).

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Mortalität

Gesamtüberleben

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT verstarben 23,1% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT verstarben 26,9% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde ebenfalls nicht erreicht. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,81 [0,59; 1,12], p-Wert: 0,2014).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Im adjustierten indirekten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Morbidität***Symptomatische skelettale Ereignisse***

In der ARANOTE-Studie wurden unter dem kombinierten Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse folgende patientenrelevante Einzelkomponenten erhoben:

- Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen
- Neue symptomatische pathologische Knochenbrüche
- Auftreten einer Rückenmarkskompression
- Tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff

Die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die durch die Einzelkomponenten erfasst werden, sind in der Regel auf Knochenmetastasen zurückzuführen.

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT trat mindestens ein symptomatisches skelettale Ereignis bei 6,3% der Patienten auf und unter Placebo + ADT bei 7,2% der Patienten. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,83 [0,45; 1,53], p-Wert: 0,5416).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ergibt sich für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Schmerz gemessen anhand des Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)

In der ARANOTE-Studie wurde Schmerz mithilfe des validierten BPI-SF-Fragebogens erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Analysen zum stärksten Schmerz (Item 3 des BPI-SF) sowie zur Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g des BPI-SF) vorgelegt. Es wurde jeweils die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, und für den stärksten Schmerz darüber hinaus die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung betrachtet.

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT trat eine Verschlechterung des stärksten Schmerzes bei 35,7% der Patienten auf und unter Placebo + ADT bei 46,2% der Patienten. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des stärksten Schmerzes um mindestens 2 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53; 0,87], p-Wert: 0,0021). Eine Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung trat unter Darolutamid + ADT bei 29,6% der Patienten auf, unter Placebo + ADT bei 40,8%. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung um mindestens 2 Punkte zeigte sich dabei ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,83], p-Wert: 0,0009). Für die Zeit bis zur ersten bzw. bestätigten Verbesserung des stärksten Schmerzes sowie der Schmerzbeeinträchtigung zeigten sich jeweils numerische Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT, ebenso wie für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT zeigten sich für die Analysen des stärksten Schmerzes sowie der Schmerzbeeinträchtigung keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung (HR [95%-KI]: 1,33 [0,74; 2,40], p-Wert: 0,3391), die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes (HR [95%-KI]: 0,90 [0,59; 1,37], p-Wert: 0,6204) sowie für die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung (HR [95%-KI]: 0,76 [0,52; 1,12], p-Wert: 0,1614) zeigten sich jeweils numerische Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Aufgrund der fehlenden Daten für die Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes auf Seiten der ZVT Apalutamid + ADT, ergibt sich für den Endpunkt Schmerz gemessen anhand des BPI-SF **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren***ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT***

Unter Darolutamid + ADT trat mindestens ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren bei 4,9% der Patienten auf, unter Placebo + ADT bei 6,7% der Patienten. Für die Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren zeigte sich ein numerischer Vorteil für Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,69 [0,36; 1,33], p-Wert: 0,2633).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Da für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren keine vergleichbaren Daten aus der TITAN-Studie zur Verfügung standen, konnte für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT durchgeführt werden.

Therapeutische Effizienz (ergänzende Endpunkte)

Die folgenden weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität/Symptomatik werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und sollen zusätzliche Informationen zur therapeutischen Effizienz von Darolutamid + ADT liefern:

- Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)
- Zeit bis zur prostataspezifisches Antigen (PSA)-Progression
- Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom
- Progressionsfreies Überleben (PFS) 2
- Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden systemischen Krebstherapie bei Prostatakarzinom
- PSA unterhalb der Nachweisgrenze

Da diese Endpunkte lediglich ergänzend dargestellt und nicht zu Ableitung des Zusatznutzens von Darolutamid herangezogen werden, wurde kein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT durchgeführt; für diese Endpunkte werden ausschließlich Ergebnisse der ARANOTE-Studie betrachtet.

In der ARANOTE-Studie bestätigte sich die therapeutische Effizienz der Kombination Darolutamid + ADT mit ausschließlich statistisch signifikanten Vorteilen im Vergleich zu einer ADT allein über sämtliche Endpunkte hinweg.

So trat unter Darolutamid + ADT bei 28,7% der Patienten mindestens ein radiologischer Progress auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat ein radiologischer Progress bei 42,2% der Patienten auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 24,97 Monate (HR [95%-KI]: 0,54 [0,41; 0,71], p-Wert: <0,0001). Noch deutlicher war der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich einer PSA-Progression: Unter Darolutamid + ADT traten bei 20,9% der Patienten eine PSA-Progression auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat dagegen bei 48,4% der Patienten eine PSA-Progression auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 16,75 Monate (HR [95%-KI]: 0,31 [0,23; 0,40], p-Wert: <0,0001).

Von besonderer Bedeutung für Patienten mit mHSPC ist die Verzögerungen der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Diese war unter Darolutamid + ADT bei 34,5% der Patienten zu beobachten, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Dagegen erlebten unter Placebo + ADT 64,1% der Patienten eine Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug lediglich 13,80 Monate (HR [95%-KI]: 0,40 [0,32; 0,51], p-Wert: <0,0001).

Hinsichtlich PFS2 (der Zeit bis zur klinischen, biochemischen oder radiologischen Krankheitsprogression während der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie für das Prostatakarzinom oder bis zum Tod jeglicher Ursache) trat unter der Behandlung mit Darolutamid + ADT bei 8,1% der Patienten mindestens ein Ereignis auf, während die Rate

unter der Behandlung mit Placebo + ADT 12,6% betrug (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,97], p-Wert: 0,0346). Im Darolutamid + ADT-Arm erhielten 15,2% der Patienten mindestens eine nachfolgende Krebstherapie für das Prostatakarzinom, im Placebo + ADT-Arm betrug der Anteil 33,2% (HR [95%-KI]: 0,40 [0,29; 0,56], pWert: <0,0001).

Die Überlegenheit der Behandlung mit Darolutamid + ADT zeigte sich auch anhand der Anteile der Patienten, die einen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze von 0,2 ng/mL erreichten. Dieser betrug unter Darolutamid + ADT 62,6%. Unter Placebo + ADT erreichten lediglich 18,5% der Patienten einen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze (Risk Ratio [RR] [95%-KI]: 3,04 [2,29; 4,05], p-Wert: <0,0001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)

In der ARANOTE-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des validierten FACT-P-Fragebogens erhoben. Bezuglich der Auswertung des FACT-P Gesamtscore mittels Responderanalysen wurden in anderen Verfahren zum Prostatakarzinom vom G-BA sowie vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowohl eine Veränderung um mindestens 10 Punkte (validierter Schwellenwert; bzw. 3 Punkte der jeweiligen Teilskalen) als auch eine Veränderung um mindestens 23,4 Punkte (15% der Skalenspannweite; bzw. 15% der jeweiligen Teilskalenspannweiten) als für die Nutzenbewertung relevante Schwellenwerte für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bewertet.

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Für die Zeit bis zur Verbesserung des FACT-P Gesamtscores (um mindestens 10 Punkte sowie um mindestens 23,4 Punkte) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT, der aber nicht statistisch signifikant ist. Die Betrachtung der Einzelskalen deckt sich weitestgehend mit dieser Beobachtung.

Sowohl für die Schwellenwerte, die sich aus 15% der Skalenspannweite ergeben, als auch für die validierten Schwellenwerte zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-P statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu ADT allein.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores um mindestens 23,4 Punkte wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Der statistisch signifikante Unterschied zeigte dabei einen deutlichen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,66 [0,50; 0,87], p-Wert: 0,0034). Der Vorteil der Behandlung zeigte sich konsistent über alle Teilskalen, von denen der Behandlungsunterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung des funktionellen Wohlbefindens (FWB) (um mindestens 4,2 Punkte) auch statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,77 [0,61; 0,98], p-Wert: 0,0355).

Die Ergebnisse der validierten Schwellenwerte bestätigen diese statistisch signifikanten Vorteile: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens

10 Punkte lag bei 16,59 Monaten unter Darolutamid + ADT bzw. bei 11,50 Monaten unter Placebo + ADT. Dabei war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,93], p-Wert: 0,0090). Der Vorteil der Behandlung zeigte sich konsistent über alle Teilskalen, von denen der Behandlungsunterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung des sozialen/familiären Wohlbefindens (SWB) sowie der Zeit bis zur Verschlechterung des FWB (um jeweils mindestens 3 Punkte) auch statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,80 [0,65; 0,99], p-Wert: 0,0401; bzw. 0,78 [0,63; 0,96], p-Wert: 0,0185).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Da für die Responseschwelle von 23,4 Punkten für den FACT-P Gesamtscore (sowie für die entsprechenden Schwellenwerte für die Teilskalen des FACT-P) keine vergleichbaren Daten aus der TITAN-Studie zur Verfügung standen, konnten nur anhand der Responderanalysen auf Basis des validierten Schwellenwertes von 10 Punkten (und den entsprechenden Schwellenwerten für die Teilskalen des FACT-P) ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT durchgeführt werden.

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98], p-Wert: 0,0345). Hinsichtlich der Teilskalen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Prostatakrebs-Teilskala (PCS) um mindestens 3 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95], p-Wert: 0,0207). Für die Zeit bis zur Verschlechterung in den übrigen Teilskalen sowie für die Zeit bis zur Verbesserung im FACT-P Gesamtscore und Teilskalen zeigten sich jeweils numerische Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT.

Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-P auf Basis der Effektgrößen des adjustierten indirekten Vergleichs **ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Sicherheit und Verträglichkeit

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

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Gesamtraten UE			
UE	0,99 [0,83; 1,17] 0,81 [0,65; 1,00], 0,0538	1,22 [1,08; 1,39]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
SUE	0,90 [0,64; 1,25] 0,99 [0,64; 1,52], 0,9498	0,91 [0,70; 1,20]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,90 [0,69; 1,18] 0,91 [0,65; 1,27], 0,5772	0,99 [0,83; 1,20]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,58 [0,32; 1,03] 0,41 [0,19; 0,87], 0,0195	1,41 [0,87; 2,27]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,99 [0,83; 1,17] Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar	-	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,88 [0,63; 1,23] Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar	-	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,90 [0,68; 1,17] Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar	-	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
Gesamtraten UESI (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Hautausschlag	1,09 [0,48; 2,50] 0,31 [0,13; 0,76], 0,0100	3,53 [2,53; 4,94]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwerwiegende UESI (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
	Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen sowie im indirekten Vergleich zwischen den RCTs.		Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
Schwere UESI (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
	Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen sowie im indirekten Vergleich zwischen den RCTs.		Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Häufige UE jeglichen Schweregrads, getrennt nach SOC und PT (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Knochenschmerzen (PT)	0,54 [0,32; 0,90] 0,90 [0,46; 1,75], 0,7558	0,60 [0,39; 0,92]	
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	1,12 [0,64; 1,97] 2,87 [1,30; 6,34], 0,0089	0,39 [0,22; 0,68]	
Bilirubin im Blut erhöht (PT)	4,13 [0,96; 17,74] Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar	-	
Hyperkaliämie (PT)	0,42 [0,16; 1,12] 0,30 [0,10; 0,89], 0,0305	1,41 [0,86; 2,30]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	1,02 [0,59; 1,75] 0,40 [0,22; 0,73], 0,0026	2,54 [1,98; 3,24]	
Ausschlag (PT)	0,99 [0,34; 2,84] 0,23 [0,07; 0,73], 0,0126	4,38 [2,66; 7,23]	
Schlaflosigkeit (PT)	2,16 [0,89; 5,21] 2,88 [1,03; 8,07], 0,0447	0,75 [0,44; 1,28]	
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	11,04 [1,50; 81,53] 17,81 [2,07; 153,42], 0,0088	0,62 [0,28; 1,38]	
Häufige SUE, getrennt nach SOC und PT (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen sowie im indirekten Vergleich zwischen den RCTs.		Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt	

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Häufige schwere UE, getrennt nach SOC und PT (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,24 [0,08; 0,72]	HR: 1,17 [0,46; 2,95]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Es liegen bezüglich häufiger UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene im adjustierten indirekten Vergleich von Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT Vor- und Nachteile der Behandlung mit Darolutamid + ADT in einem soweit ausgeglichenen Maße vor, dass insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT abgeleitet werden kann.

Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT

ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PZ: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Gesamtraten unerwünschte Ereignisse (UE)

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT kam es bei den Patienten im Darolutamid + ADT-Studienarm bei den Gesamtraten zu keinem signifikant gehäuften Auftreten von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo. Auch bei der Gesamtrate der UE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), schwerwiegenden UE (SUE) (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), schweren UE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten unerwünschte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo nicht statistisch signifikant häufiger auf. Das vergleichbare Nebenwirkungsprofil der Kombination unterstreicht das etablierte Sicherheitsprofil von Darolutamid. Die Kombination Darolutamid + ADT verlangsamt somit effektiv die Krankheitsprogression, mindert die Verschlechterung der Schmerzsymptomatik und erhält die Lebensqualität der Patienten, ohne die Verträglichkeit der Behandlung klinisch relevant zu beeinträchtigen.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Der adjustierte indirekte Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT zeigte hinsichtlich der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, einen statistisch signifikanten Vorteil für Darolutamid + ADT (ARANOTE: 6,1% vs. 9,0%, TITAN: 8,0% vs. 5,3%, HR [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,87], p-Wert: 0,0195). Für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, besteht damit aufgrund der Effektgröße **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Bei den Gesamtraten der UE (HR [95%-KI]: 0,81 [0,65; 1,00], p-Wert: 0,0538) zeigte sich im indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Hinsichtlich der Gesamtrate der SUE sowie der schweren UE bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit gibt es bei diesen Gesamtraten **keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Hinsichtlich der Gesamtraten an UESI war in der ARANOTE-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen Darolutamid + ADT und Placebo + ADT zu beobachten.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich für das UESI Hautausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 4,3% vs. 3,6%, TITAN: 27,1% vs. 8,5%, HR [95%-KI]: 0,31 [0,13; 0,76], p-Wert: 0,0100). Für das UESI Hautausschlag besteht damit aufgrund der Effektgröße **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Hinsichtlich der übrigen UESI (jeglichen Schweregrads, schwerwiegende UESI sowie schwere UESI), war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zu beobachten. Für die übrigen UESI gibt es somit **keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Häufige UE getrennt nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Für die häufigen UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich für den direkten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT in der ARANOTE-Studie folgende statistisch signifikante Effekte.

UE nach SOC/PT mit Effekten zugunsten von Darolutamid + ADT (vs. Placebo + ADT):

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/Knochenschmerzen (7,4% vs. 12,2%, HR [95%-KI]: 0,54 [0,32; 0,90], p-Wert: 0,0160)

UE nach SOC/PT mit Effekten zuungunsten von Darolutamid + ADT (vs. Placebo + ADT):

- Untersuchungen/Bilirubin im Blut erhöht (4,3% vs. 0,9%, HR [95%-KI]: 4,13 [0,96; 17,74], p-Wert: 0,0385)
- Leber- und Gallenerkrankungen (5,6% vs. 0,5%, HR [95%-KI]: 11,04 [1,50; 81,53], p-Wert: 0,0031)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die UE der PT Knochenschmerzen waren sowohl unter Darolutamid + ADT als auch unter Placebo + ADT größtenteils von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 1 oder 2 (73% bzw. 89%); alle übrigen UE waren von Grad 3; UE von Grad 4 oder 5 traten in beiden Studienarmen nicht auf. Bezuglich UE des PT Bilirubin im Blut erhöht waren die beobachteten Ereignisse fast ausschließlich von CTCAE-Grad 1 oder 2 (95% bzw. 100%); das einzige übrige unter Darolutamid + ADT aufgetretene UE war von Grad 3; UE von Grad 4 oder 5 traten in keinem der beiden Studienarmen auf. Auch hinsichtlich UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen waren die Ereignisse, die unter Darolutamid + ADT auftraten, mit einem Anteil von 88% größtenteils von CTCAE-Grad 1 oder 2, unter Placebo + ADT trat ein Ereignis von Grad 1 auf; alle übrigen UE waren von Grad 3, UE von Grad 4 oder 5 traten auch hier in keinem der beiden Studienarmen auf. Die UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen verteilten sich dabei auf eine Vielzahl unterschiedlicher PT, mit jeweils weniger als 10 Ereignissen pro Behandlungsarm. Auch in vergangenen Studien mit Darolutamid gab es keine relevanten Effekte in dieser SOC. In der ARASENS-Studie mit mHSPC-Patienten bestand zwischen den Behandlungsarmen Darolutamid + ADT + Docetaxel und Placebo + ADT + Docetaxel kein statistisch signifikanter Unterschied (4,3% vs. 4,8%), ebenso wie in der ARAMIS-Studie, in der Darolutamid + ADT mit Placebo + ADT bei Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) verglichen wurde (5,2% vs. 3,2%). Generell sind bezüglich UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen auch seit der Markteinführung von Darolutamid im Jahr 2020 im Versorgungsalltag keine Sicherheitssignale aufgetreten.

Hinsichtlich der häufigen SUE sowie häufigen schweren UE auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich in der ARANOTE-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Insgesamt zeigen auch die Ergebnisse zu häufigen UE in der ARANOTE-Studie, dass das Sicherheitsprofil von Darolutamid mit Placebo vergleichbar ist, und unterstreichen somit die bereits etablierte gute Verträglichkeit von Darolutamid.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Im adjustierten indirekten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT ergaben sich für häufige UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) folgende statistisch signifikante Effekte.

UE nach SOC/PT mit Effekten zugunsten von Darolutamid + ADT (vs. Apalutamid + ADT):

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörung/Hyperkaliämie
(ARANOTE: 1,8% vs. 3,6%, TITAN: 7,4% vs. 5,1%, HR [95%-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0305)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
(ARANOTE: 9,4% vs. 8,6%, TITAN: 39,5% vs. 17,6%, HR [95%-KI]: 0,40 [0,22; 0,73], p-Wert: 0,0026)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes/Ausschlag
(ARANOTE: 2,5% vs. 2,3%, TITAN: 15,3% vs. 3,6%, HR [95%-KI]: 0,23 [0,07; 0,73], p-Wert: 0,0126)

UE nach SOC/PT mit Effekten zuungunsten von Darolutamid + ADT (vs. Apalutamid + ADT):

- Untersuchungen/Aspartataminotransferase erhöht
(ARANOTE: 9,7% vs. 7,7%, TITAN: 3,2% vs. 8,0%, HR [95%-KI]: 2,87 [1,30; 6,34], p-Wert: 0,0089)
- Leber- und Gallenerkrankungen
(ARANOTE: 5,6% vs. 0,5%, TITAN: 1,9% vs. 2,8%, HR [95%-KI]: 17,81 [2,07; 153,42], p-Wert: 0,0088)

Hinsichtlich des nicht-schwerwiegenden PT Schlaflosigkeit zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Darolutamid, jedoch ist das Ausmaß des Effekts nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen oder Schaden abzuleiten.

Insgesamt stehen sich in der Betrachtung der UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene im indirekten Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT Effekte zugunsten und zuungunsten von Darolutamid + ADT gegenüber. Neben einem Vorteil in der PT Hyperkaliämie bestehen für die Behandlung mit Darolutamid + ADT Vorteile in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bzw. dem PT Ausschlag, die jeweils den Zusatznutzen gegenüber Apalutamid + ADT, der hinsichtlich des UESI Hautschlag besteht, untermauern. Da diese Ergebnisse zu Hauterkrankungen möglicherweise zumindest zu einem Teil auf demselben Effekt beruhen, können die Vorteile in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes an dieser Stelle nur eingeschränkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Auf der anderen Seite ist nicht auszuschließen, dass die beobachteten Effekte hinsichtlich der SOC/PT Untersuchungen/Aspartataminotransferase erhöht und der SOC Leber- und Gallenerkrankungen in einem direkten Zusammenhang stehen, somit können auch diese Ergebnisse nicht jeweils für sich genommen zur Ableitung eines möglichen Schadens herangezogen werden. Es liegen also bezüglich häufiger UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene im adjustierten indirekten Vergleich von Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT Vor- und Nachteile der Behandlung mit Darolutamid + ADT in einem soweit ausgeglichenen Maße vor, dass insgesamt **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT abgeleitet werden kann.

Für häufige SUE auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Somit

ergibt sich auch für häufige SUE auf SOC- und PT-Ebene **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Für häufige schwere UE nach SOC und PT (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergab sich im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 1,1% vs. 4,1%, TITAN: 1,9% vs. 1,5%, HR [95%-KI]: 0,21 [0,05; 0,86], p-Wert: 0,0307). Für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts besteht damit aufgrund der Effektgröße **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

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

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das Verzerrungspotenzial, sowohl der ARANOTE-Studie als auch der TITAN-Studie und der jeweils betrachteten Endpunkte, wird mit Ausnahme von SUE sowie schweren UE bei der TITAN-Studie, als niedrig eingestuft. Aufgrund des Verzerrungspotenzials, das durch die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs potenziell besteht, wird jedoch

hinsichtlich der Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Basis des indirekten Vergleichs maximal ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet.

Mortalität

In der ARANOTE-Studie ist unter Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu einer ADT allein ein geringerer Anteil der Patienten verstorben. Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs zeigte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Darolutamid + ADT und einer Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT. In der Endpunkt kategorie Mortalität ergibt sich somit für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen**.

Morbidität

In der Endpunkt kategorie Morbidität zeigten sich in der ARANOTE-Studie für Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes sowie der Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung. Die Wirksamkeit von Darolutamid hinsichtlich der Verlangsamung der symptomatischen Progression zeigte sich darüber hinaus anhand von numerischen Vorteilen im kombinierten Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse sowie im Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren. Die Überlegenheit von Darolutamid + ADT gegenüber einer ADT allein in der Kategorie Morbidität wird darüber hinaus durch die statistisch signifikanten Vorteile in den ergänzend dargestellten Endpunkten zur therapeutischen Effizienz untermauert, die insbesondere eine statistisch signifikante Verzögerung der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom zeigten.

Auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs mit der ZVT Apalutamid + ADT konnten in der Endpunkt kategorie Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Somit ergibt sich für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT in der Endpunkt kategorie Morbidität **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen**. Dabei standen für die Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes auf Seiten der ZVT Apalutamid + ADT keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich zur Verfügung. Die positiven Effekte der Behandlung mit Darolutamid + ADT hinsichtlich der Verzögerung der symptomatischen Progression bei Patienten mit mHSPC schlagen sich allerdings in signifikanten Vorteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nieder.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt einer hohen Lebensqualität ist für die mHSPC-Patienten von besonderer Bedeutung. Unter der zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT wurde im Vergleich zu einer ADT allein die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit mHSPC statistisch signifikant verlangsamt.

Ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich auch im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT. Dabei ist anhand der Ergebnisse für die Teilskalen des FACT-P ersichtlich, dass Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid insbesondere die Verschlechterung der prostatakarzinomspezifischen Beeinträchtigungen der Patienten effektiver mindert. Demnach ergibt sich in der Endpunktstypologie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität **ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Sicherheit und Verträglichkeit

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT erhöht sich das Gesamtrisiko von UE im Vergleich zu einer alleinigen ADT nicht. Auf Ebene der Gesamtraten sowie auf der Ebene der UESI waren in der ARANOTE-Studie die beiden Studienarme Darolutamid + ADT und Placebo + ADT hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar. Für die häufigen UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich wenige statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten (PT Knochenschmerzen) als auch zuungunsten (PT Bilirubin im Blut erhöht, SOC Leber- und Gallenerkrankungen) der Behandlung mit Darolutamid + ADT. Hinsichtlich der häufigen SUE sowie häufigen schweren UE auf SOC- und PT-Ebene ergaben sich in der ARANOTE-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Insgesamt wurde das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid, das mit Placebo vergleichbar ist, noch einmal bestätigt.

Im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT ergab sich sowohl für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als auch für das UESI Hauptausschlag jeweils **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT. Daraus lässt sich ableiten, dass für Patienten mit mHSPC die Behandlung mit Darolutamid deutlich verträglicher ist als mit der ZVT Apalutamid, und unerwünschte Hauterkrankungen im Vergleich zur ZVT effektiv reduziert werden. Letzteres zeigte sich auch anhand statistisch signifikanter Vorteile bei häufigen UE jeglichen Schweregrads in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bzw. dem PT Ausschlag. Für häufige schwere UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich im indirekten Vergleich zwar keine statistische Signifikanz für den Unterschied zwischen den Behandlungen, jedoch ein deutlicher numerischer Vorteil für Darolutamid + ADT (ARANOTE: 0,9% vs. 0,0%, TITAN: 7,1 vs. 0,8%, RR [95%-KI]: 0,48 [0,02; 10,59], p-Wert: 0,6427), der die bessere Verträglichkeit von Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid unterstreicht. Darüber hinaus zeigte sich für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT.

Insgesamt besteht somit in der Endpunktstypologie Sicherheit und Verträglichkeit **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Beim mHSPC handelt es sich um eine unheilbare Erkrankung, die entsprechend mit einem hohen therapeutischen Bedarf verbunden ist. Hauptziele der Therapie des mHSPC sind die Verzögerung des Progresses in das Endstadium der Erkrankung, der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Vermeidung von Komplikationen. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie Komplikationen im Erkrankungsverlauf können dabei sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch Nebenwirkungen der Therapie verursacht werden. Somit besteht insbesondere ein Bedarf an Behandlungsoptionen, die eine hohe Wirksamkeit ebenso wie eine gute Verträglichkeit aufweisen.

In der ARANOTE-Studie führte die Behandlung mit Darolutamid + ADT bei Patienten mit mHSPC im Vergleich zu Placebo + ADT zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und dabei auch zu einer signifikanten Einschränkung der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Gleichzeitig wird die Verschlechterung der Schmerzsymptomatik verlangsamt und die Lebensqualität der Patienten effektiver erhalten. Das Sicherheitsprofil von Darolutamid bestätigte sich dabei als sehr gut und sogar mit Placebo vergleichbar.

Im adjustierten indirekten Vergleich der Studien ARANOTE und TITAN zeigten sich in den Endpunktkatoren Mortalität und Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zur ZVT Apalutamid + ADT. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT. Dabei wird anhand der Ergebnisse für die Teilskalen des FACT-P ersichtlich, dass Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid insbesondere die Verschlechterung der prostatakarzinomspezifischen Beeinträchtigungen der Patienten effektiver einschränkt. Demnach ergibt sich in der Endpunktkatégorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die gerade für Patienten mit mHSPC bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielt, **ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Die sehr gute Verträglichkeit von Darolutamid +ADT zeigte sich ebenfalls im Vergleich zu Apalutamid +ADT. Sowohl für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als auch für das UESI Hautausschlag ergab sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich jeweils **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT. Daraus lässt sich ableiten, dass für Patienten mit mHSPC die Behandlung mit Darolutamid deutlich verträglicher ist als mit der ZVT Apalutamid, und unerwünschte Hauterkrankungen im Vergleich zur ZVT effektiv reduziert werden. Darüber hinaus zeigte sich für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT im Vergleich zur ZVT.

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten positiven Effekte in patientenrelevanten Endpunkten der Bereiche gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und

Verträglichkeit ergibt sich **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Darolutamid (NUBEQA[®]) in Kombination mit einer ADT umfasst erwachsene Männer mit mHSPC.

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

Diese Patienten können nicht mehr kurativ behandelt werden und eine Heilung ist nicht mehr möglich. Folglich besteht im Therapiestadium des mHSPC ein sehr hoher Bedarf an einem Behandlungsansatz, der das Fortschreiten der Krankheit ins kastrationsresistente Stadium als finales Stadium der Erkrankung verzögert und die Lebensqualität durch Linderung der bestehenden Symptome erhält und dabei gut verträglich für die Patienten ist.

Darolutamid ist im vorliegenden Anwendungsgebiet auch in Kombination mit einer ADT + Docetaxel zugelassen und in den Leitlinien empfohlen. Vor diesem Hintergrund stellt die Kombination Darolutamid + ADT ohne eine zusätzliche Chemotherapie insbesondere für Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, eine weitere Therapieoption dar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Auftreten von Fernmetastasen stellt für Patienten mit Prostatakarzinom einen entscheidenden Einschnitt dar, da ab diesem Zeitpunkt keine Heilung mehr möglich ist. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Eintritt in das metastasierte Krankheitsstadium bei nur noch 54%. Trotz der verfügbaren Therapieoptionen schreitet die Erkrankung bei der Mehrheit der Patienten mit mHSPC bereits innerhalb von zwei bis drei Jahren voran und entwickelt sich zum metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), das mit einer sehr schlechten Prognose und hoher Sterblichkeit einhergeht.

Hauptziele der Therapie des mHSPC sind daher:

- die Verhinderung bzw. Verzögerung der weiteren Ausbreitung des Prostatakarzinoms (in klinischen Studien durch den Endpunkt progressionsfreies Überleben abgebildet),
- die Verzögerung der Krankheitsprogression zur Kastrationsresistenz,
- der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- und die Vermeidung von Komplikationen, insbesondere von symptomatischen skelettalen Ereignissen.

Insbesondere für Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, bestand bisher ein erheblicher Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die die Progression der Erkrankung in die finale Endphase und die Verschlechterung der Symptomatik effektiv verzögern, dabei aber auch gut verträglich sind und somit die Lebensqualität der Patienten langfristig erhalten. Da das Prostatakarzinom in der Regel eine Erkrankung des hohen Alters ist, haben Patienten häufig – mitunter auch bedingt durch die ADT – Komorbiditäten, die ggf. eine medikamentöse Behandlung erfordern. Daher ist hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten auch die Vermeidung von Arzneimittelwechselwirkungen als Aspekt einer Therapie des Prostatakarzinoms zu berücksichtigen.

Die positiven Ergebnisse aus der ARASENS-Studie (Darolutamid + ADT + Docetaxel für Patienten mit mHSPC) und die Tatsache, dass es ein Patientenkollektiv gibt, das nicht für eine Chemotherapie geeignet ist, bildeten die Rationale für die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid + ADT im Vergleich zu ADT allein bei Patienten mit mHSPC im Rahmen der ARANOTE-Studie.

Die Ergebnisse der ARANOTE-Studie zum Datenschnitt der primären Analyse zeigten unter Behandlung mit Darolutamid + ADT ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für radiologische Progression oder Tod im Vergleich zu ADT allein. Auch für die Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom bestand ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT, ebenso wie für die Verlangsamung der Schmerzprogression, die sich anhand einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes bzw. der Schmerzbeeinträchtigung zeigte. Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im FACT-P Gesamtscore unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung mit Darolutamid + ADT signifikant länger als unter einer alleinigen ADT. Das Sicherheitsprofil war dabei zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen war unter Behandlung mit Darolutamid + ADT niedriger als unter ADT allein.

In einem adjustierten indirekten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT (ARANOTE-Studie) und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT (TITAN-Studie), zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT. Darüber hinaus bestanden deutliche Vorteile bei der Verträglichkeit von Darolutamid im Vergleich zu Apalutamid.

Mit Darolutamid + ADT steht für mHSPC-Patienten – insbesondere für diejenigen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind – eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die die Progression der Erkrankung sowie die Verschlechterung der Symptomatik signifikant verzögert, die Lebensqualität erhält und dabei gut verträglich ist. Hinsichtlich des Erhalts der Lebensqualität sowie der Verträglichkeit bestehen für die Kombination Darolutamid + ADT dabei nicht nur Vorteile gegenüber einer alleinigen ADT, sondern auch im Vergleich zur alternativen Therapieoption Apalutamid + ADT.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Männer mit mHSPC	2.590–3.640 ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: Theoretisch mögliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation. Die Patientenzahl könnte weiter eingrenzbar sein, siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.3.6.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Männer mit mHSPC	Erwachsene Männer mit mHSPC	Beträchtlich	2.590–3.640 ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Theoretisch mögliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation. Die Patientenzahl könnte weiter eingrenzbar sein, siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.3.6.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Männer mit mHSPC	47.230,10-50.529,53 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene Männer mit mHSPC	Apalutamid + konventionelle ADT	Erwachsene Männer mit mHSPC	36.332,24-39.631,67 €
		Enzalutamid + konventionelle ADT	Erwachsene Männer mit mHSPC	41.974,23-45.273,66 €
		Abirateron + Predniso(lo)n + konventionelle ADT	Erwachsene Männer mit mHSPC	3.157,94-6.461,79 €
		Darolutamid + Docetaxel + konventionelle ADT	Erwachsene Männer mit mHSPC	50.770,52-54.113,57 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
 ADT: Androgendeprivationstherapie; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg. Die Tabletten müssen als Ganzes zu einer Mahlzeit geschluckt werden.

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

Falls bei einem Patienten eine toxische Wirkung vom Schweregrad ≥ 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung 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 [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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 erhöhten Leberwerten, die auf eine idiosynkratische arzneimittelinduzierte Leberschädigung hinweisen, setzen Sie die Behandlung mit Darolutamid dauerhaft ab.

Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit einem kombinierten P-Glykoprotein (P-gp)- und starkem Cytochrom P450 (CYP)3A4-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 dosis-limitierenden 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.