

## Darolutamid (Prostatakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

### DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-106

Version: 1.0

Stand: 13.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2133

DOI: 10.60584/A25-106

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

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

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

13.08.2025

**Interne Projektnummer**

A25-106

**DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A25-106>

**Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Darolutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-106>.

### **Schlagwörter**

Darolutamid, Prostatakarzinom, Nutzenbewertung, NCT04736199, NCT02489318

### **Keywords**

Darolutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04736199, NCT02489318

### **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 und dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Charlotte Zeitler
- Simone Heß
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Mandy Kromp
- Mattea Patt
- Dominik Schierbaum
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie ..... II.1</b>

## **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 in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie.

### **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 einer Androgendeprivationstherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.08.2025 übermittelt.

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.

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, die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 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](http://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

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
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
<b>Teil II – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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“. 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“ 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.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.14
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.16
I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.35
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.39
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.39
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.42
I 4.3 Ergebnisse .....	I.45
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.50
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.52
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.52
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.53
I 6 Literatur .....	I.55
I Anhang A Suchstrategien.....	I.58
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.60
I Anhang B.1 Gesamtüberleben .....	I.60
I Anhang B.2 SUEs .....	I.62
I Anhang B.3 Schwere UEs.....	I.64
I Anhang B.4 Abbruch wegen UEs.....	I.66
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.68
I Anhang D Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....	I.83
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.85

# I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + ADT .....	I.7
Tabelle 3: Darolutamid + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + ADT .....	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT.....	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT .....	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT .....	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT .....	I.26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT .....	I.27
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT.....	I.30
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT .....	I.32
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT .....	I.34
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT .....	I.40
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT.....	I.43
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT.....	I.46
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT .....	I.52
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT .....	I.53
Tabelle 18: Darolutamid + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.54
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE).....	I.69

Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN).....	I.71
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE).....	I.74
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN).....	I.75
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE).....	I.76
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN).....	I.77
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE) .....	I.78
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) .....	I.81
Tabelle 27: Ergebnisse (Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT.....	I.83

# I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Darolutamid + ADT und Apalutamid + ADT über den Brückenkomparator Placebo + ADT .....	I.16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ARANOTE, 1. Datenschnitt (07.06.2024) .....	I.60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TITAN, 1. Datenschnitt (23.11.2018) .....	I.61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs in der Studie ARANOTE, 1. Datenschnitt (07.06.2024) .....	I.62
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs in der Studie TITAN, 1. Datenschnitt (23.11.2018) .....	I.63
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs in der Studie ARANOTE, 1. Datenschnitt (07.06.2024) .....	I.64
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs in der Studie TITAN, 1. Datenschnitt (23.11.2018) .....	I.65
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie ARANOTE, 1. Datenschnitt (07.06.2024) .....	I.66
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie TITAN, 1. Datenschnitt (23.11.2018) .....	I.67



# I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes-Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rPFS	radiologisches progressionsfreies Überleben
PSA	prostataspezifisches Antigen
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 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 einer Androgendeprivationstherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.08.2025 übermittelt.

### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + ADT

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Apalutamid oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Enzalutamid oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.</p> <p>c. 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>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU wurde bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Daher führt der pU eine Recherche nach RCTs für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher durch. Aufseiten der Intervention identifiziert der pU die Studie ARANOTE zum Vergleich von Darolutamid + ADT mit Placebo + ADT. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU 4 Studien:

- TITAN (Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT)
- LATITUDE (Abirateronacetat + Prednis[ol]on + ADT vs. Placebo + ADT)
- ARCHES und China ARCHES (jeweils Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT).

Der pU entscheidet sich jedoch dafür, den indirekten Vergleich nur für die Studien ARANOTE und TITAN durchzuführen und damit für den Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT über den Brückenkompator Placebo + ADT.

Die vom G-BA angegebenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als gleichermaßen zweckmäßig angesehen, ein Vergleich ausschließlich gegenüber der Option Apalutamid + ADT ist somit adäquat. Da der pU ausschließlich einen indirekten Vergleich gegenüber der Therapieoption Apalutamid + ADT vorlegt, wurde die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf diese Therapieoption beschränkt.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

### ***ARANOTE (Studie mit Darolutamid + ADT)***

Die Studie ARANOTE ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT. In der Studie wurden erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen. Patienten mit ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen oder bekannten Hirn- oder Leptomeningealmetastasen wurden nicht eingeschlossen. Die Patienten mussten sich in einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von  $\leq 2$  befinden. Des Weiteren mussten die Patienten innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung eine ADT (einen Gonadotropin-freisetzendes-Hormon[GnRH]-Agonisten / -Antagonisten oder eine chirurgische Kastration) begonnen haben. Eine vorherige Behandlung des Prostatakarzinoms mit einer Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 669 Patienten in die Studie ARANOTE eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Darolutamid + ADT (N = 446) oder Placebo + ADT (N = 223) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorhandensein vs. der Abwesenheit von viszerale Metastasen, sowie einer vorherigen vs. keiner vorherigen lokalen Therapie.

Die Behandlung mit Darolutamid erfolgte weitgehend entsprechend der Fachinformation. Die Patienten beider Studienarme mussten die zuvor begonnene ADT während der Studie fortführen.

Die Behandlung erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression, Rücknahme der Einwilligung oder einer unannehmbaren Toxizität, wobei eine Weiterbehandlung über die Progression hinaus nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers möglich war.

Primärer Endpunkt der Studie ARANOTE ist das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

#### ***TITAN (Studie mit Apalutamid + ADT)***

Die Studie TITAN ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT. In der Studie wurden erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen, wobei Metastasen in Form von  $\geq 1$  nachgewiesener Knochenläsion vorliegen mussten. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von  $\leq 1$  aufweisen. Des Weiteren mussten die Patienten  $\geq 14$  Tage vor Randomisierung eine ADT (einen GnRH-Agonisten / -Antagonisten oder eine chirurgische Kastration) begonnen haben. Eine Vorbehandlung mit  $\leq 6$  Zyklen Docetaxel war ebenfalls erlaubt.

Insgesamt wurden 1052 Patienten in die Studie TITAN eingeschlossen und im Verhältnis von 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Apalutamid + ADT (N = 525) oder Placebo + ADT (N = 527) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Gleason-Score ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ), geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. andere Länder) und nach Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte weitgehend entsprechend der Fachinformation. Die Patienten beider Studienarme mussten die zuvor begonnene ADT während der Studie fortführen.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Rücknahme der Einwilligung oder einer unannehmbaren Toxizität. Nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers konnte die

Behandlung über die radiologische Progression hinaus bis zum Auftreten einer klinischen Progression fortgeführt werden.

Primäre Endpunkte der Studie TITAN sind das Gesamtüberleben und das rPFS. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### ***Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich***

Insgesamt zeigen sich zwischen den Studien ARANOTE und TITAN teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika, von denen jedoch keiner die Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo + ADT grundsätzlich infrage stellt.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

In der vorliegenden Situation kann ein indirekter Vergleich nur für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt werden, da nur zu diesem Endpunkt in beiden Studien Daten mit ausreichender Ergebnissicherheit vorliegen, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Darolutamid + ADT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Darolutamid + ADT und Apalutamid + ADT. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### *Stärkster Schmerz, symptomatische skelettale Ereignisse, Fatigue, Gesundheitszustand*

Für die Endpunkte der Kategorie stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3), symptomatische skelettale Ereignisse, Fatigue (erhoben mittels BFI) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Beeinträchtigung durch Schmerz*

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) war aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie ARANOTE die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-P, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den Studien ARANOTE und TITAN die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo + ADT weder positive noch negative Effekte von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Apalutamid oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Enzalutamid oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.</p> <p>c. 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>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon</p>		

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

## I 2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + ADT

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Apalutamid oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Enzalutamid oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.</p> <p>c. 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>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. 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:

- Studienlisten zu Darolutamid (Stand zum 02.06.2025)
- bibliografische Recherche zu Darolutamid (letzte Suche am 02.06.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Darolutamid (letzte Suche am 02.06.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Darolutamid (letzte Suche am 02.06.2025)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.06.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.06.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.06.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Darolutamid (letzte Suche am 21.08.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Apalutamid (letzte Suche am 08.09.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Daher führt der pU eine Recherche nach RCTs für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [2] durch. Aufseiten der Intervention identifiziert der pU die Studie ARANOTE zum Vergleich von Darolutamid + ADT mit Placebo + ADT. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU 4 Studien:

- TITAN (Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT)
- LATITUDE (Abirateronacetat + Prednis[ol]on + ADT vs. Placebo + ADT)
- ARCHES und China ARCHES (jeweils Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT).

Der pU entscheidet sich jedoch dafür, den indirekten Vergleich nur für die Studien ARANOTE und TITAN durchzuführen und damit für den Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT über den Brückenkomparator Placebo + ADT.

Die vom G-BA angegebenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) werden als gleichermaßen zweckmäßig angesehen, ein Vergleich ausschließlich gegenüber der Option Apalutamid + ADT ist somit adäquat. Da der pU ausschließlich einen indirekten Vergleich gegenüber der Therapieoption Apalutamid + ADT vorlegt, wurde die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf diese Therapieoption beschränkt.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
<b>Darolutamid +ADT vs. Placebo + ADT</b>						
21140 (ARANOTE <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-6]	ja [7]
<b>Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT</b>						
CR107614 (TITAN <sup>d</sup> )	nein	nein	ja	nein	ja [8-10]	ja [11-19]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein. Die Studie TITAN wurde bereits für eine vorangegangene Nutzenbewertung von Apalutamid + ADT vorgelegt und bewertet [19].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

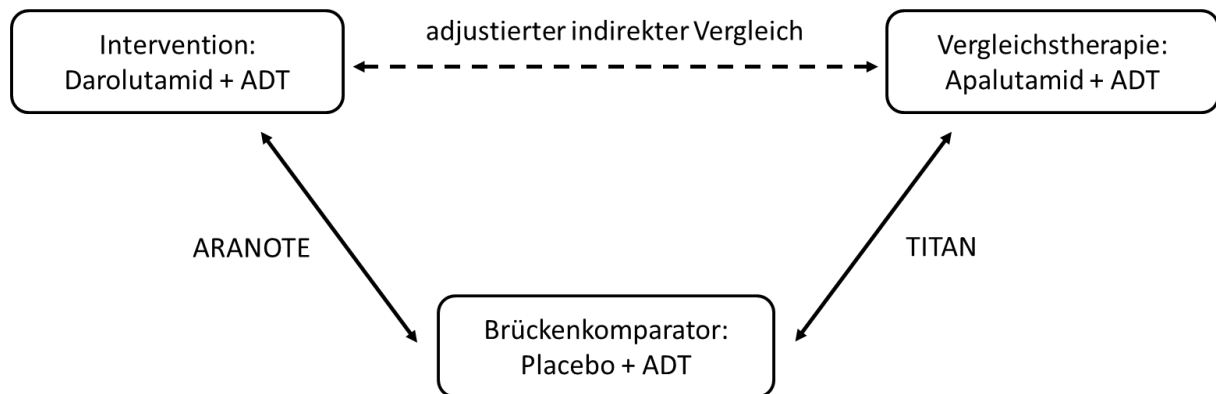


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Darolutamid + ADT und Apalutamid + ADT über den Brückenkomparator Placebo + ADT

### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Darolutamid +ADT vs. Placebo + ADT</b>						
ARANOTE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit metastasiertem <sup>b</sup> hormon- sensitivem Prostatakarzinom ▪ ECOG-PS ≤ 2	Darolutamid + ADT (N = 446) Placebo + ADT (N = 223)	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression <sup>c</sup> , Rücknahme der Einwilligung, unannehmbaren Toxizität, Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes, Beginn einer neuen Krebstherapie  Beobachtung <sup>d</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung, Lost-to-follow-up oder Studienende	133 Studienzentren in: Australien, Brasilien, Chile, China, Indien, Kanada, Lettland, Litauen, Neuseeland, Peru, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Ukraine  2/2021–laufend  Datenschnitte: 07.06.2024 <sup>e</sup> 10.01.2025 <sup>f</sup>	primär: rPFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT</b>						
TITAN	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit metastasiertem <sup>g</sup> hormon- sensitivem Prostatakarzinom ▪ ECOG-PS ≤ 1 <sup>h</sup>	Apalutamid + ADT (N = 525) Placebo + ADT (N = 527)	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression <sup>e</sup> , Rücknahme der Einwilligung, unannehmbaren Toxizität  Beobachtung <sup>d</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung, Lost to Follow-up oder Studienende	260 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Süd- Korea, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA  12/2015–laufend  Datenschnitte: 23.11.2018 <sup>i</sup> 07.09.2020 <sup>j</sup>	primär: Gesamtüberleben, rPFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<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. Patienten mit ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen oder bekannten Hirn- oder Leptomeningealmetastasen wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>c. Eine Weiterbehandlung über die radiologische Progression hinaus war nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes möglich.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. Die primäre rPFS-Analyse bzw. Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben war nach ca. 214 rPFS Ereignissen bzw. ca. 145 Todesfällen geplant. Nach diesem Datenschnitt wurden die Patienten entblindet und es war ein Behandlungswechsel für Patienten von Placebo + ADT zu Darolutamid + ADT möglich.</p> <p>f. Die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben war nach ca. 180 Todesfällen geplant.</p> <p>g. Patienten mit Hirnmetastasen oder ausschließlich Lymphknoten- oder viszerale Metastasen waren ausgeschlossen.</p> <p>h. Bis Amendment 1 des Studienprotokolls durften auch Patienten mit einem ECOG-PS von 2 eingeschlossen werden.</p> <p>i. präspezifizierte Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben und finale Analyse zum Endpunkt rPFS, geplant nach ca. 205 Todesfällen; Nach diesem Datenschnitt wurde die Studie nach Empfehlung des IDMC entblindet und die Patienten aus dem Kontrollarm durften in einer Erweiterungsphase zu einer Behandlung mit Apalutamid wechseln.</p> <p>j. präspezifizierte finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben, geplant nach ca. 410 Todesfällen</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IDMC: Independent Data and Safety Committee; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: radiologisches progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT</b>		
ARANOTE	Darolutamid 600 mg 2-mal täglich, oral + ADT <sup>a</sup>	Placebo 2-mal täglich, oral + ADT <sup>a</sup>
Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darolutamid / Placebo: weitgehend gemäß Fachinformation</li> <li>▪ ADT: Ein Wechsel auf einen GnRH-Agonisten / Antagonisten war möglich.</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GnRH-Agonist / Antagonist &gt; 12 Wochen vor Randomisierung<sup>b</sup></li> <li>▪ Androgeninhibitoren der 2. Generation (z. B. Enzalutamid, Darolutamid, Apalutamid) oder jeglichen anderen experimentellen Androgeninhibitoren</li> <li>▪ CYP17-Enzyminhibitoren (z. B. Abirateronacetat) oder orales Ketoconazol als antineoplastische Therapie des Prostatakarzinoms</li> <li>▪ Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, oder Immuntherapie des Prostatakarzinoms</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide mit einer Dosis von &gt; 10 mg Prednison pro Tag innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>▪ Radiopharmazeutika</li> <li>▪ jegliche andere antineoplastische Therapie des Prostatakarzinoms, ausgenommen lokale Therapien und Androgendeprivationstherapie</li> <li>▪ Strahlentherapie (perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie) oder radiopharmazeutische Substanzen innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung</li> <li>▪ Prüfpräparate innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung</li> </ul>		
<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analgetika einschließlich Opiode</li> <li>▪ palliative Strahlentherapie, chirurgische Therapie</li> <li>▪ bei Osteoporose: Fortsetzung der Vorbehandlung mit Osteoklasten-gezielter Therapie</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere systemische Anti-Krebs-Therapien oder Prüfpräparate</li> <li>▪ Radiopharmazeutika</li> <li>▪ Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T)</li> <li>▪ zytotoxische Chemotherapie einschließlich Docetaxel</li> <li>▪ Enzalutamid, Apalutamid, Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid</li> <li>▪ Abirateronacetat oder andere CYP17-Inhibitoren</li> <li>▪ systemisches Ketoconazol oder andere Therapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms<sup>c</sup> (Ausnahme Lokaltherapien)</li> <li>▪ attenuierte, replikationskompetente Lebendimpfstoffe</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT</b>		
TITAN	Apalutamid 240 mg oral täglich + ADT <sup>d</sup>	Placebo oral täglich + ADT <sup>d</sup>
Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apalutamid / Placebo: weitgehend gemäß Fachinformation</li> <li>▪ ADT: keine Anpassung erlaubt</li> </ul>		
<b>Erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorbehandlung mit Docetaxel für die Behandlung des mHSPC: maximal 6 Zyklen, Aufrechterhaltung des Ansprechens (bestätigt durch bildgebendes Verfahren und PSA-Test); letzte Dosis ≤ 2 Monate vor der Randomisierung</li> <li>▪ maximal 1-malige Bestrahlung oder chirurgische Intervention; Bestrahlung zur Behandlung von metastatischen Läsionen muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein</li> <li>▪ Vorbehandlung des lokalen Prostatakarzinoms (alle Behandlungen müssen ≥ 1 Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen sein): ≤ 3 Jahre ADT insgesamt, bzw. andere Behandlungen wie Bestrahlung, Prostatektomie, Lymphknoten Präparation und systemische Therapien</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Anti-Androgene der nächsten Generation (z. B. Enzalutamid), CYP17 Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat), Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T), radiopharmazeutische Wirkstoffe</li> <li>▪ andere Prüfpräparate oder invasive chirurgische Eingriffe (außer einer Kastration) innerhalb 28 Tage vor Randomisierung</li> </ul>		
<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung einer Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei Knochenmetastasen bei stabiler Dosis ≥ 28 Tage vor der Randomisierung; sonst nur nach dokumentierter Progression; in Dosierungen zur Osteoporoseprophylaxe erlaubt</li> <li>▪ zeitweiliger Einsatz von Opioiden zur Schmerzbehandlung</li> <li>▪ chirurgische Eingriffe oder Prozeduren zur Behandlung von Komplikationen einer lokalen Progression (z. B. transurethrale Prostataresektion und Einsatz von urethralen Stents)</li> <li>▪ weitere unterstützende Therapien, z. B. hämatopoietische Wachstumsfaktoren, Transfusionen</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wirkstoffe, die dafür bekannt sind, die Krampfschwelle zu senken, ab 28 Tage vor Randomisierung</li> <li>▪ CYP17-Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat), andere Hormontherapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms, andere Antiandrogene (z. B. Enzalutamid, Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid, Cyproteronacetat)</li> <li>▪ Chemotherapie, Krebs-Immuntherapie, andere Onkologika</li> <li>▪ andere Prüfpräparate</li> <li>▪ Radiotherapie zur Behandlung neuer schmerzhafter Metastasen, die zu Studienbeginn nicht vorhanden waren</li> </ul>		



Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>a. Eine Behandlung mit GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder eine chirurgische Kastration, mit oder ohne Antiandrogenen der 1. Generation, die <math>\leq 12</math> Wochen vor Randomisierung beginnen sollte. Für Patienten, die einen GnRH-Agonisten erhielten, war eine Behandlung in Kombination mit einem Antiandrogen der 1. Generation <math>\geq 14</math> Tage vor der Randomisierung empfohlen. Die Einnahme des Antiandrogens musste <math>\geq 1</math> Tag vor Beginn der Studienbehandlung beendet werden.</p> <p>b. Ausgenommen waren neoadjuvante und / oder adjuvante Therapien mit einer Dauer von <math>\leq 24</math> Monaten, die <math>\geq 12</math> Monate vor Randomisierung abgeschlossen waren.</p> <p>c. Eine neue systemische Krebstherapie konnte <math>\geq 7</math> Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen werden.</p> <p>d. Eine Behandlung mit GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder eine chirurgische Kastration musste <math>\geq 14</math> Tage vor der Randomisierung begonnen haben (Behandlung vor Randomisierung für <math>\leq 6</math> Monate). Patienten, die <math>\leq 28</math> Tage vor der Randomisierung eine Behandlung mit einem GnRH-Agonisten begonnen haben, mussten <math>\geq 14</math> Tage vor der Randomisierung ein Antiandrogen der 1. Generation einnehmen. Die Einnahme des Antiandrogens musste vor der Randomisierung beendet werden.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP: Cytochrom P450; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

## Studiendesign

### **ARANOTE (Studie mit Darolutamid + ADT)**

Die Studie ARANOTE ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT. In der Studie wurden erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen. Patienten mit ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen oder bekannten Hirn- oder Leptomeningealmetastasen wurden nicht eingeschlossen. Die Patienten mussten sich in einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von  $\leq 2$  befinden. Des Weiteren mussten die Patienten innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung eine ADT (einen Gonadotropin-freisetzendes-Hormon [GnRH]-Agonisten / Antagonisten oder eine chirurgische Kastration) begonnen haben. Eine vorherige Behandlung des Prostatakarzinoms mit einer Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 669 Patienten in die Studie ARANOTE eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Darolutamid + ADT (N = 446) oder Placebo + ADT (N = 223) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorhandensein vs. der Abwesenheit von viszerale Metastasen, sowie einer vorherigen vs. keiner vorherigen lokalen Therapie.

Die Behandlung mit Darolutamid erfolgte weitgehend entsprechend der Fachinformation [20]. Die Patienten beider Studienarme mussten die zuvor begonnene ADT während der Studie

fortführen. Für Patienten, die als ADT einen GnRH-Agonisten erhielten, war eine Kombinationsbehandlung mit einem Antiandrogen der 1. Generation für mindestens 14 Tage vor Randomisierung empfohlen. Die Einnahme des Antiandrogens musste mindestens 1 Tag vor Beginn der Studienbehandlung abgesetzt werden. Ein Wechsel auf einen GnRH-Agonisten / Antagonisten während der Studie war erlaubt.

Die Behandlung erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression, Rücknahme der Einwilligung oder einer unannehmbaren Toxizität, wobei eine Weiterbehandlung über die Progression hinaus nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers möglich war.

Nach der primären Analyse des Endpunkts radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) war im Fall einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung eine Open-Label-Phase geplant, in welcher für die Patienten des Kontrollarms ein Behandlungswechsel zu Darolutamid + ADT möglich war.

Primärer Endpunkt der Studie ARANOTE ist das rPFS. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

#### ***TITAN (Studie mit Apalutamid + ADT)***

Die Studie TITAN ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT. In der Studie wurden erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen, wobei Metastasen in Form von  $\geq 1$  nachgewiesener Knochenläsion vorliegen mussten. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von  $\leq 1$  aufweisen. Des Weiteren mussten die Patienten  $\geq 14$  Tage vor Randomisierung eine ADT (einen GnRH-Agonisten / Antagonisten oder eine chirurgische Kastration) begonnen haben. Eine Vorbehandlung mit  $\leq 6$  Zyklen Docetaxel im Stadium des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms war ebenfalls erlaubt.

Insgesamt wurden 1052 Patienten in die Studie TITAN eingeschlossen und im Verhältnis von 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Apalutamid + ADT (N = 525) oder Placebo + ADT (N = 527) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Gleason-Score ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ), geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. andere Länder) und nach Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte weitgehend entsprechend der Fachinformation [21]. Die Patienten beider Studienarme mussten die zuvor begonnene ADT während der Studie fortführen. Patienten, die  $\leq 28$  Tage vor Randomisierung die Behandlung mit einem GnRH-Agonisten begonnen hatten, mussten eine Kombinationsbehandlung mit einem Antiandrogen

der 1. Generation für  $\geq 14$  Tage vor Randomisierung erhalten. Das Antiandrogen musste vor der Randomisierung abgesetzt werden.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Rücknahme der Einwilligung oder einer unannehmbaren Toxizität. Nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes konnte die Behandlung über die radiologische Progression hinaus bis zum Auftreten einer klinischen Progression fortgeführt werden.

Im Fall eines positiven Studienergebnisses war eine Open-Label-Erweiterungsphase geplant, in welcher für die Patienten des Kontrollarms ein Behandlungswechsel zu Apalutamid + ADT möglich war.

Primäre Endpunkte der Studie TITAN sind das Gesamtüberleben und das rPFS. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

## **Datenschnitte**

### **ARANOTE**

Für die Studie ARANOTE liegen folgende Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (07.06.2024):  
präspezifizierte primäre Analyse zum Endpunkt rPFS bzw. Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben, geplant nach ca. 214 rPFS-Ereignissen bzw. ca. 145 Todesfällen;  
Nach diesem Datenschnitt wurden die Patienten entblindet und es war ein Behandlungswechsel von Placebo + ADT zu Darolutamid + ADT möglich.
- 2. Datenschnitt (10.01.2025):  
präspezifizierte finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben, geplant nach ca. 180 Todesfällen

### **TITAN**

Für die Studie TITAN liegen folgende Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (23.11.2018):  
präspezifizierte Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben und finale Analyse zum Endpunkt rPFS, geplant nach ca. 205 Todesfällen;  
Nach diesem Datenschnitt wurde die Studie entblindet und es war ein Behandlungswechsel für die Patienten des Kontrollarms zu Apalutamid + ADT möglich.
- 2. Datenschnitt (07.09.2020):  
präspezifizierte finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben, geplant nach ca. 410 Todesfällen

### ***Datenschnitte für den indirekten Vergleich***

Der pU legt in Modul 4 für den indirekten Vergleich der Studien ARANOTE und TITAN jeweils Ergebnisse zum 1. Datenschnitt vor. Für die Studie ARANOTE begründet der pU dies damit, dass zum 2. Datenschnitt 27 % der Patienten des Kontrollarms eine Behandlung mit Darolutamid + ADT begonnen hatten und der Datenschnitt entsprechend potenziell hoch verzerrt sei. Der pU stellt die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Nebenwirkungen zum 2. Datenschnitt ergänzend in Modul 4 Anhang 4 G dar. Für die TITAN-Studie geht der pU in Modul 4 nicht darauf ein, dass ebenfalls ein 2. Datenschnitt durchgeführt wurde. Etwa 40 % der Patienten des Kontrollarms hatten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts eine Behandlung mit Apalutamid + ADT begonnen.

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs der beiden Studien ARANOTE und TITAN zum jeweils 1. Datenschnitt wird als geeignet eingeschätzt. In beiden Studien fand dieser Datenschnitt etwa 3 Jahre nach Studienbeginn statt, und es handelte sich jeweils um den letzten Zeitpunkt vor Entblindung der Studie und der Möglichkeit eines Behandlungswechsels von Placebo + ADT zur Behandlung des Interventionsarms. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum jeweils 1. Datenschnitt der Studien ARANOTE und TITAN herangezogen.

### **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, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

<b>Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>Darolutamid +ADT vs. Placebo + ADT</b>	
<b>ARANOTE</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einwilligung, oder Studienende
Morbidität	
symptomatische skelettale Ereignisse	bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Ende der doppelblinden Studienphase
Schmerz (BPI-SF)	bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Ende der doppelblinden Studienphase
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-P	bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder dem Ende der doppelblinden Studienphase
Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation <sup>a</sup>
<b>Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT</b>	
<b>TITAN</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende
Morbidität	
symptomatische skelettale Ereignisse	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende
Schmerz (BPI-SF)	bis zu 12 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Fatigue (BFI)	bis zu 12 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 12 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-P	bis zu 12 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation <sup>a</sup>
<p>a. SUEs mit Zusammenhang zur Behandlung wurden bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einwilligung oder Studienende erhoben.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In beiden Studien sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (mit Ausnahme des Endpunkts symptomatische

skelettale Ereignisse in der Studie TITAN) systematisch verkürzt. Sie sollten gemäß Studienplanung jeweils bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet werden (oder dem Ende der doppelblinden Studienphase in der ARANOTE-Studie). Somit decken die geplanten Beobachtungszeiten dieser Endpunkte zwar nicht den gesamten Studienzeitraum ab, allerdings ist positiv anzumerken, dass sie zumindest für 12 Monate über das Ende der Studienbehandlung hinaus erhoben werden sollten.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind, mit Ausnahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) mit Zusammenhang zur Behandlung, ebenfalls systematisch verkürzt. Sie wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben.

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.

### Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	ARANOTE		TITAN	
	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
	N <sup>a</sup> = 446	N <sup>a</sup> = 223	N <sup>a</sup> = 525	N <sup>a</sup> = 527
Alter [Jahre], MW (SD)	70 (9)	69 (9)	69 (8)	68 (8)
Abstammung, n (%)				
weiß	251 (56)	125 (56)	354 (67)	365 (69)
schwarz oder afroamerikanisch	41 (9)	24 (11)	10 (2)	9 (2)
asiatisch	144 (32)	65 (29)	119 (23)	110 (21)
andere	10 (2)	9 (4)	31 (6) <sup>b</sup>	35 (7) <sup>b</sup>
unbekannt	0 (0)	0 (0)	11 (2)	8 (2)
ECOG-PS, n (%)				
0	235 (53)	98 (44)	328 (63)	348 (66)
1	199 (45)	117 (53)	197 (38)	178 (34)
2	12 (3)	8 (4)	0 (0)	1 (< 1)
Viszerale Metastasen <sup>c</sup> , n (%)	53 (12)	27 (12)	56 (11)	72 (14)
Knochenmetastasen, n (%)	344 (77)	171 (77)	525 (100)	527 (100)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	ARANOTE		TITAN	
	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
	N <sup>a</sup> = 446	N <sup>a</sup> = 223	N <sup>a</sup> = 525	N <sup>a</sup> = 527
Gleason-Score, n (%)				
< 8	122 (27)	67 (30)	174 (33)	169 (32)
≥ 8	311 (70)	146 (66)	351 (67)	358 (68)
fehlend	13 (3)	10 (5)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungsmaß, n (%)				
high volume <sup>d</sup>	315 (71)	157 (70)	325 (62)	335 (64)
low volume	131 (29)	66 (30)	200 (38)	192 (36)
Dauer der ADT-Vorbehandlung vor Randomisierung [Monate]				
Median [Q1; Q3]	1,1 [k. A.; k. A.] <sup>e</sup>	0,9 [k. A.; k. A.] <sup>e</sup>	1,8 [0,9; 3,5]	1,8 [0,9; 3,5]
Median [Min; Max]	1,1 [0,0; 2,8] <sup>e</sup>	0,9 [0,0; 2,8] <sup>e</sup>	1,8 [k. A.; k. A.]	1,8 [k. A.; k. A.]
Docetaxel-Vorbehandlung, n (%)	0 (0)	0 (0)	58 (11)	55 (10)
vorangegangene Radiotherapie / Prostatektomie, n (%)	87 (20)	50 (22)	94 (17)	79 (15)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate]				
MW (SD)	11,0 (27,6)	13,4 (37,5)	15,1 (31,8)	11,3 (26,2)
Median [Min; Max]	2,6 [0,3; 186,6]	2,4 [0,5; 339,2]	4,1 [0,5; 222,9]	4,0 [0,7; 341,4]
Zeit zwischen Diagnose einer Metastase und Randomisierung [Monate]				
MW (SD)	3,0 (6,5)	2,1 (1,4)	3,5 (3,0)	3,4 (2,4)
Median [Min; Max]	1,9 [0,2; 90,6]	1,8 [0,3; 9,6]	2,6 [0,5; 28,2]	2,7 [0,4; 27,1]
Therapieabbruch, n (%) <sup>f</sup>	203 (46)	160 (72)	177 (34)	284 (54)
Progression	120 (27)	101 (45)	99 (19)	277 (53)
Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten	34 (8)	22 (10)	22 (4)	23 (4)
UE	28 (6)	22 (10)	39 (7)	17 (3)
Tod	9 (2)	3 (1)	8 (2)	13 (3)
Studienmedikation niemals erhalten	3 (< 1)	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	ARANOTE		TITAN	
	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
	N <sup>a</sup> = 446	N <sup>a</sup> = 223	N <sup>a</sup> = 525	N <sup>a</sup> = 527
<p>a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet.  b. beinhaltet die Kategorien amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas, multipel und andere; eigene Berechnung  c. ARANOTE: bestätigt durch ein zentrales Review; TITAN: unklar, ob eine zentrale Bestätigung erfolgte  d. Gemäß S3-Leitlinie umfasst ein High-volume-Erkrankungsausmaß diejenigen Patienten, bei denen mindestens 4 Knochenmetastasen, davon mindestens 1 außerhalb des Achsenskeletts bzw. Beckens und / oder viszerale Metastasen vorliegen.  e. innerhalb 12 Wochen vor Randomisierung; eigene Berechnung aus Angaben in Tagen; Angaben für N = 398 im Interventionsarm und N = 198 im Kontrollarm  f. Für die ARANOTE-Studie werden die primären Gründe für den Abbruch der Studienmedikation aufgeführt. Für die TITAN-Studie werden aufgrund der Datenverfügbarkeit alle Gründe für den Abbruch der Studienmedikation dargestellt.  ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status;  k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten sind zwischen den Studienarmen sowohl in ARANOTE als auch in TITAN weitgehend ausgeglichen. In beiden Studien waren die Patienten im Mittel ca. 69 Jahre alt, mehrheitlich von weißer Abstammung und befanden sich in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0 oder 1). Die Patienten hatten überwiegend einen Gleason-Score von  $\geq 8$  und ein High-Volume-Erkrankungsausmaß.

Unterschiede zwischen den Studien ARANOTE und TITAN zeigen sich im Anteil dem Patienten mit Knochenmetastasen, in der Dauer der ADT bis zur Randomisierung und im Anteil der Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung. Diese Aspekte werden bei der Ähnlichkeitsprüfung der Studien in Abschnitt I 3.3 berücksichtigt.

In beiden Studien haben im Interventionsarm weniger Patienten die Therapie abgebrochen als im Kontrollarm (ARANOTE: 46 % vs. 72 %, TITAN: 34 % vs. 54 %). In jeweils beiden Studienarmen war der Hauptgrund für den Therapieabbruch das Auftreten einer Krankheitsprogression. Insgesamt war der Anteil der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, in der Studie ARANOTE etwas höher als in der Studie TITAN. Dieser Aspekt wird ebenfalls bei der Ähnlichkeitsprüfung in Abschnitt I 3.3 berücksichtigt.



## Angaben zum Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	ARANOTE		TITAN	
	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
	N = 446	N = 223	N = 525	N = 527
Behandlungsdauer [Monate]				
Median [Min; Max]	24,2 [0,0; 38,8]	17,3 [0,2; 36,7]	20,5 [k. A.; k. A] <sup>a</sup>	18,3 [k. A.; k. A] <sup>a</sup>
Mittelwert (SD)	21,3 (9,2)	17,7 (9,3)	16,7 (8,0)	19,0 (7,8)
Beobachtungsdauer [Monate]				
Gesamtüberleben <sup>b</sup>				
Median [Q1; Q3]	25,3 [20,8; 29,3]	25,0 [18,9; 29,5]	20,4 [k. A.]	22,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	23,7 (7,8)	22,9 (8,4)	k. A.	k. A.
Morbidität				
Symptomatische skelettale Ereignisse	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Stärkster Schmerz (BPI-SF Frage 3)				
Median [Q1; Q3]	22,5 [13,7; 27,4]	19,1 [10,0; 25,0]	20,2 [16,6; 24,0]	19,4 [14,8; 23,4]
Mittelwert (SD)	20,5 (8,7)	17,8 (8,9)	k. A.	k. A.
Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF Fragen 9a–g)				
Median [Q1; Q3]	22,6 [13,7; 27,4]	19,1 [10,0; 25,0]	20,3 [16,6; 24,6]	19,7 [15,6; 24,0]
Mittelwert (SD)	20,5 (8,7)	17,8 (8,9)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)				
Median [Q1; Q3]	22,8 [14,2; 27,6]	19,3 [11,2; 25,3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	20,9 (8,6)	18,1 (8,9)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen				
Median [Min; Max]	24,2 [0,0; 38,8]	18,0 [0,2; 36,7]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	21,6 (8,9)	18,3 (9,1)	k. A.	k. A.
a. Für die TITAN-Studie liegen ausschließlich Angaben zum Median [Q1; Q3] vor: Interventionsarm: 20,5 [14,9; 24,7]; Kontrollarm: 18,3 [10,3; 22,9]				
b. Die Dauer der Beobachtung für das Gesamtüberleben war in ARANOTE definiert als Zeit bis zum Tod oder zum letzten bekannten Datum, an dem der Patient am Leben war. Für die TITAN-Studie liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.				
c. Es liegen nur Angaben zur Beobachtungsdauer bis zum 1. Ereignis des kombinierten Endpunkts vor, wie lange Patienten für diesen Endpunkt tatsächlich unter Beobachtung standen, ist unklar.				

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	ARANOTE		TITAN	
	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
	N = 446	N = 223	N = 525	N = 527
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung				

In beiden Studien war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm länger als im Kontrollarm (ARANOTE: 24,2 Monate vs. 17,3 Monate; TITAN: 20,5 Monate vs. 18,3 Monate). Ein Grund, der dazu beiträgt, ist das jeweils im Kontrollarm häufigere Auftreten von Progressionsereignissen, die zum Therapieabbruch führten (siehe Tabelle 9).

Die medianen Beobachtungsdauern sind in der Studie ARANOTE für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die patientenberichteten Endpunkte zwischen Interventions- und Kontrollarm vergleichbar. Die medianen Beobachtungsdauern der Nebenwirkungen sind in der Studie ARANOTE im Interventionsarm länger als im Kontrollarm. Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Für die Studie TITAN liegen ausschließlich zu den Endpunkten Gesamtüberleben und dem Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) Angaben zu medianen Beobachtungsdauern vor. Diese waren jeweils zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Auffällig ist für beide Studien, dass trotz der geplanten Nachbeobachtung der patientenberichteten Endpunkte von bis zu 12 Monaten nach Behandlungsende die tatsächliche Beobachtungsdauer nur wenig von der Behandlungsdauer abweicht (für den Interventionsarm der ARANOTE-Studie ist sie sogar ca. 1,5 Monate kürzer). Eine Beschreibung der Ähnlichkeit der Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Studien ARANOTE und TITAN findet sich in Abschnitt I 3.3.

### Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich:  
Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie n (% <sup>a</sup> )	
	Darolutamid + ADT N = 446	Placebo + ADT N = 223
<b>ARANOTE</b>		
Patienten mit systemischer Folgetherapie für Prostatakarzinom	68 (15,2)	74 (33,2)
1. Folgetherapie		
Docetaxel	38 (8,5)	44 (19,7)
Abirateron, Abirateronacetat	19 (4,3)	11 (4,9)
Enzalutamid	3 (0,7)	10 (4,5)
Bicalutamid	4 (0,9)	3 (1,3)
Apalutamid	3 (0,7)	0 (0)
Flutamid	0 (0)	2 (0,9)
Cabazitaxel	0 (0)	1 (0,4)
Carboplatin	0 (0)	1 (0,4)
Darolutamid	0 (0)	1 (0,4)
Etoposid	0 (0)	1 (0,4)
Radium-223-Dichlorid	1 (0,2)	0 (0)
Rezvilutamid	0 (0)	1 (0,4)
Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie n (% <sup>a</sup> )	
	Apalutamid + ADT N = 525	Placebo + ADT N = 527
<b>TITAN</b>		
Patienten mit systemischer Folgetherapie für Prostatakarzinom	87 (16,6)	190 (36,1)
1. Folgetherapie		
Hormontherapie	44 (8,4)	98 (18,6)
Abirateronacetat + Prednison	21 (4,0)	45 (8,5)
Bicalutamid	16 (3,0)	31 (5,9)
Enzalutamid	3 (0,6)	17 (3,2)
andere <sup>b</sup>	4 (0,8)	5 (0,9)
Chemotherapie	35 (6,7)	73 (13,9)
Docetaxel	29 (5,5)	67 (12,7)
Cabazitaxel	1 (0,2)	2 (0,4)
andere <sup>c</sup>	5 (1,0)	4 (0,8)
weitere Therapien	8 (1,5)	19 (3,6)
Radium-223	2 (0,4)	4 (0,8)
Sipuleucel-T	2 (0,4)	5 (0,9)
andere <sup>d</sup>	4 (0,8)	10 (1,9)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich:  
Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie n (% <sup>a</sup> )	
	Darolutamid + ADT N = 446	Placebo + ADT N = 223
a. Prozentangaben beziehen sich auf alle Patienten im jeweiligen Arm (TITAN-Studie: eigene Berechnung)		
b. Diethylstilbestrol, Flutamid, Cyproteron		
c. Etoposid, Paclitaxel, Estramustin, Carboplatin und Cisplatin		
d. Zoledronsäure, Clodronat, Prednisolon, Prednison		
ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In den Studien ARANOTE und TITAN waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Der Anteil der Patienten der Studie ARANOTE, die mindestens 1 Folgetherapie erhalten haben, beträgt im Interventionsarm 15,2 % und im Kontrollarm 33,2 %. Unter der Annahme, dass nur für Patienten mit einer radiologischen Krankheitsprogression (99 vs. 80 Patienten im Interventions- und Kontrollarm) eine Folgetherapie angezeigt war, haben 68,7 % vs. 92,5 % dieser Patienten eine Folgetherapie erhalten. In der Studie TITAN haben im Interventions- und Kontrollarm 16,6 % vs. 36,1 % der Patienten mindestens 1 Folgetherapie erhalten. Bezogen auf die Patienten mit rPFS-Ereignis (134 vs. 231) haben 64,9 % vs. 82,3 % eine Folgetherapie erhalten. Es liegen jedoch keine Angaben vor, wie viele rPFS-Ereignisse auf Todesfälle zurückzuführen sind. Es ist daher unklar, für wie viele der Patienten in der Studie eine Folgetherapie angezeigt war.

Nach einer radiologischen Krankheitsprogression befinden sich Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets gemäß S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom im Stadium der metastasierten, kastrationsresistenten Erkrankung, wofür eine systemische Therapie empfohlen wird [22]. Daher bleibt unklar, warum sowohl in der Studie ARANOTE als auch in der Studie TITAN insbesondere im Interventionsarm ein relevanter Anteil der Patienten keine Folgetherapie erhalten hat. Als möglicher Grund kommt in beiden Studien die gemäß Studienprotokoll erlaubte Möglichkeit der Weiterbehandlung der Patienten mit der Studienmedikation über die Progression hinaus infrage. Es fehlen jedoch Angaben dazu, bei wie vielen Patienten und über welchen Zeitraum eine solche Weiterbehandlung erfolgte.

Die häufigsten eingesetzten 1. Folgetherapien in der ARANOTE-Studie waren Docetaxel und Abirateron(acetat), im Kontrollarm zusätzlich Enzalutamid. In der TITAN-Studie haben die Patienten am häufigsten Docetaxel, Abirateronacetat und Bicalutamid, und im Kontrollarm zusätzlich Enzalutamid als 1. Folgetherapie erhalten. Diese Folgetherapien entsprechen überwiegend den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom [22] und sind zwischen den Studien vergleichbar. Eine Ausnahme stellt dabei die Folgebehandlung mit Bicalutamid dar, die in der Studie TITAN im Interventionsarm 11,9 % und im Kontrollarm

13,4 % der Patienten (bezogen auf die Patienten mit einem rPFS-Ereignis) erhalten haben und die nicht den Empfehlungen der S3-Leitlinie [22] entspricht. Da die Anteile an Patienten mit Bicalutamid-Folgetherapie nicht differenziell zwischen den Studienarmen sind und – bezogen auf die Anzahl randomisierter Patienten – gering sind, ergibt sich daraus keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen Versorgungskontext ist anzumerken, dass sowohl in der Studie ARANOTE als auch in der Studie TITAN bei keinem der Patienten eine Olaparib-Behandlung als 1. Folgetherapie gegeben wurde, die gemäß S3-Leitlinie bei Vorliegen einer Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1 / 2-Mutation und Progress nach Vortherapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor angeboten werden soll [22]. Es ist unklar, wie viele Patienten der Studien ARANOTE und TITAN eine BRCA1 / 2-Mutation hatten, und aufgrund des Zeitraums der Studiendurchführung (Studienbeginn TITAN: 2015; Studienbeginn ARANOTE: 2021; Zulassung Olaparib: 2020) ist insbesondere für die TITAN-Studie nicht zu erwarten, dass eine entsprechende Testung regelhaft vor Beginn der Folgetherapie durchgeführt wurde. Aus der S3-Leitlinie lässt sich entnehmen, dass BRCA1 / 2-Mutationen bei etwa 10 % der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom vorliegen [22], sodass gegebenenfalls auch für einen geringen Anteil der Population aus den Studien ARANOTE und TITAN eine Olaparib-Behandlung indiziert gewesen wäre. Aufgrund dieses zu erwartenden geringen Anteils ergibt sich jedoch keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Darolutamid +ADT vs. Placebo + ADT							
ARANOTE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT							
TITAN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

#### **ARANOTE**

Aus Sicht des pU ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie ARANOTE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die meisten Patienten (Interventionsarm: 42 %, Kontrollarm: 40 %) seien in Australien, Kanada, Neuseeland, Südafrika oder Europa eingeschlossen worden. Jeweils 56 % der Patienten beider Studienarme seien weißer Abstammung. Das mediane Alter der Patienten von 70 Jahren sei vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter (71 Jahre) von Prostatakarzinompatienten in Deutschland [23].

#### **TITAN**

Auch die Ergebnisse der Studie TITAN sieht der pU als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext an. Die eingeschlossenen Patienten seien mehrheitlich weißer Abstammung (Interventionsarm: 67 %, Kontrollarm: 69 %). Ihr medianes Alter von 69 Jahren im Interventionsarm und 68 Jahren im Kontrollarm sei vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter (71 Jahre) von Prostatakarzinompatienten in Deutschland [23].

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

### **I 3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich**

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkompator ist die Ähnlichkeit. Die Studien ARANOTE und TITAN weisen insgesamt ein ähnliches Studiendesign auf. Auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Dies wird im Folgenden beschrieben.

#### **Ähnlichkeit der Studiendurchführung**

##### **Studiendesign**

Bei den beiden Studien ARANOTE und TITAN handelt es sich um doppelblinde RCTs, in welche jeweils erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen wurden. Im Unterschied zur Studie ARANOTE wurden in der Studie TITAN jedoch ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mindestens Knochenmetastasen aufwiesen. Weiterhin mussten die Patienten in der Studie TITAN sich in einem guten Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS  $\leq 1$  befinden, wohingegen in der Studie ARANOTE zusätzlich auch ein ECOG-PS von 2 erlaubt war. In der Studie TITAN war im Unterschied zur Studie ARANOTE außerdem eine Vorbehandlung mit Docetaxel erlaubt. Als maximale Dauer der Vorbehandlung mit ADT vor Randomisierung war für die Studie ARANOTE 12 Wochen, für die Studie TITAN hingegen 6 Monate angegeben.

Des Weiteren unterscheiden sich die Zeiträume der Studiendurchführung. Die Studie TITAN wurde bereits in 2015 begonnen, die Studie ARANOTE erst im Jahr 2021.

Die genannten Unterschiede im Studiendesign haben jedoch keine Auswirkungen auf die Charakteristika der Patientenpopulationen, die die Ähnlichkeit der Studien ARANOTE und TITAN infrage stellen würden. Dies wird im Folgenden, insbesondere im Abschnitt zur Ähnlichkeit der Patientenpopulation, beschrieben.

### ***Geplante Dauer der Nachbeobachtung***

Für die Mehrheit der relevanten Endpunkte der Studien ARANOTE und TITAN sind die geplanten Dauern der Nachbeobachtung miteinander vergleichbar (siehe Tabelle 8). Ein Unterschied besteht in der Erhebung des Endpunktes symptomatische skelettale Ereignisse. Für diesen Endpunkt war in der Studie ARANOTE eine Nachbeobachtung bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant, in der Studie TITAN jedoch bis zum Studienende. Dies hat für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch keine Konsequenz, da unabhängig hiervon für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich vorliegen (siehe Abschnitt I 4.1).

### ***Folgetherapien***

Die in Tabelle 11 dargestellten Angaben zu Folgetherapien aus den Studien ARANOTE und TITAN entsprechen mehrheitlich den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom [22] und werden insgesamt als hinreichend ähnlich zueinander eingeschätzt. Der Unterschied hinsichtlich der Bicalutamid-Folgetherapie bewegt sich in einer Größenordnung, in der nicht davon ausgegangen wird, dass dieser Unterschied die Ähnlichkeit der Studien ARANOTE und TITAN infrage stellt (siehe auch Abschnitt I 3.2 zu Folgetherapien).

## **Ähnlichkeit der Patientenpopulation**

### ***Patientencharakteristika***

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten wie Alter, Abstammung und Erkrankungsausmaß sind zwischen den Studien hinreichend vergleichbar (siehe Tabelle 9).

Unterschiede in den Patientencharakteristika zeigen sich hinsichtlich des ECOG-PS-Status der Patienten. In der Studie ARANOTE hat etwa die Hälfte der Patienten einen ECOG-PS von 0, in der Studie TITAN waren es mit etwa 2 Drittel der Patienten etwas mehr. Da sich der Großteil der Patienten beider Studien jedoch insgesamt in einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1) befanden, wird bezüglich dieses Aspekts von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen.

Ein weiterer Unterschied zeigt sich im Anteil der Patienten mit Knochenmetastasen zur Baseline. Während in der TITAN-Studie aufgrund des Studiendesigns 100 % der Patienten

Knochenmetastasen aufwiesen, lag der Anteil in der Studie ARANOTE nur bei 77 % (siehe Tabelle 9). Die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen der Studien ARANOTE und TITAN wird durch diesen Unterschied jedoch nicht grundsätzlich infrage gestellt, auch aufgrund der zwischen den Studien hinreichenden Vergleichbarkeit im Erkrankungsausmaß (high volume vs. low volume) der Patienten. Dennoch wäre eine Überprüfung der Auswirkungen dieses Unterschieds auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sinnvoll, beispielsweise durch entsprechende Sensitivitätsanalysen ausschließlich für Patienten mit Knochenmetastasen.

### ***Vorbehandlung***

#### ***Vorbehandlung mit Docetaxel***

Während in der ARANOTE-Studie aufgrund des Studiendesigns keine Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung eingeschlossen wurden, haben etwa 11 % der Patienten der Studie TITAN eine Docetaxel-Vorbehandlung erhalten. Aufgrund dieses geringen Anteils wird diesbezüglich jedoch von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen in den Studien ARANOTE und TITAN ausgegangen.

#### ***Vorbehandlung mit ADT***

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien zeigt sich bei der Dauer der Vorbehandlung mit ADT. Die Patienten aus der ARANOTE-Studie wurden im Median für etwa 1 Monat mit ADT vorbehandelt. In der TITAN-Studie waren es etwa 1,8 Monate (siehe Tabelle 9). Gemäß S3-Leitlinie sollte Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom spätestens innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der ADT zusätzlich eine Behandlung mit Apalutamid, Enzalutamid oder Darolutamid angeboten werden [22]. Im Median wurde die Studienbehandlung somit in beiden Studien innerhalb des empfohlenen Zeitraums begonnen. Bei 25 % der Patienten der Studie TITAN wurde die Behandlung jedoch erst nach 3,5 Monaten initiiert, in der Studie ARANOTE haben alle Patienten die Behandlung innerhalb von 3 Monaten begonnen (siehe Tabelle 9). Da eine ADT dauerhaft eingesetzt wird, wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass diese Abweichung in der Dauer der Vorbehandlung, gemessen an der gesamten Behandlungsdauer der beiden Studien (siehe Tabelle 10) maßgebliche Auswirkungen auf die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen hat.

### **Ähnlichkeit des Brückenkomparators**

Die Behandlung im Brückenkomparatorarm war in beiden Studien Placebo + ADT. Mit Ausnahme des bereits beschriebenen Unterschieds in der Dauer der Vorbehandlung mit ADT war die Behandlung in beiden Studien vergleichbar, sodass bezüglich des Brückenkomparators Placebo + ADT von einer ausreichenden Ähnlichkeit auszugehen ist.



### **Behandlungsdauer**

Die medianen Behandlungsdauern der Kontrollarme der Studien ARANOTE und TITAN sind vergleichbar (17,3 Monate vs. 18,3 Monate) (siehe Tabelle 10). Somit wird von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Behandlungsdauern ausgegangen.

### **Häufigkeit eines Therapieabbruchs**

Unterschiede im Anteil der Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben, zeigen sich insbesondere zwischen den Kontrollarmen der Studien ARANOTE und TITAN (72 % vs. 54 %; siehe Tabelle 9). Dies ist vor allem auf die im Kontrollarm der Studie ARANOTE etwas häufiger vorkommenden Therapieabbrüche aufgrund einer Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten, sowie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) zurückzuführen. Die Gründe für diese Unterschiede sind unklar. Es wird jedoch insbesondere aufgrund des verblindeten Studiendesigns nicht davon ausgegangen, dass dies die Ähnlichkeit der Studien infrage stellt.

### **Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien**

Insgesamt zeigen sich zwischen den Studien ARANOTE und TITAN teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika, von denen jedoch keiner die Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo + ADT grundsätzlich infrage stellt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ausgeht.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Schmerz, erhoben mittels BPI-SF
    - stärkster Schmerz (Item 3)
    - Beeinträchtigung durch Schmerz (Item 9a–g)
  - symptomatische skelettale Ereignisse
  - Fatigue, erhoben mittels Brief Fatigue Inventory (BFI)
  - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Sturz (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Vergleich Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	Symptomatische skelettale Ereignisse <sup>a</sup>	Fatigue (BFI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Sturz (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs
<b>Darolutamid +ADT vs. Placebo + ADT</b>												
ARANOTE	ja	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>
<b>Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT</b>												
TITAN	ja	nein <sup>e</sup>	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>
<b>Indirekter Vergleich durchführbar</b>	ja	nein <sup>g</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>d</sup>
a. in der Studie ARANOTE definiert als: Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen, neue symptomatische pathologische Knochenbrüche, Auftreten einer Rückenmarkskompression oder tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff; in der Studie TITAN definiert als: Durchführung einer Knochenbestrahlung, Auftreten einer neuen symptomatischen pathologischen Fraktur, Auftreten einer Rückenmarkskompression oder chirurgischer Eingriff am Knochen b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ . c. Endpunkt nicht erhoben d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs ausgewählt, da für alle UE-Endpunkte die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt sind (siehe Abschnitt I 4.2). e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung f. Endpunkt in der Studie TITAN erhoben, in Modul 4 liegen dazu jedoch keine Daten vor g. indirekter Vergleich nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine (geeigneten) Daten verfügbar sind h. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt I 4.2)  ADT: Androgendeprivationstherapie; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EBRT: perkutane Strahlentherapie; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala												

## Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten

### Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Zum Endpunkt stärkster Schmerz (erhoben mittels Item 3 des BPI-SF) legt der pU für den indirekten Vergleich Responderanalysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ebenso

wie zur bestätigten Verbesserung, jeweils um mindestens 2 Punkte vor. Für die Operationalisierung einer erstmaligen Verschlechterung lagen gemäß Angabe des pU keine Ergebnisse vor, weshalb der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar ist.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sind in der vorliegenden Situation nicht für die Nutzenbewertung geeignet. In den Studien ARANOTE und TITAN sind die medianen Beobachtungsdauern im Interventions- und Kontrollarm zunächst hinreichend vergleichbar (siehe Tabelle 10). Im Studienverlauf von ARANOTE zeigt sich jedoch ein kontinuierlicher, zwischen den Studienarmen differenzieller Rückgang des Anteils ausgefüllter Fragebogen, der sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten erklären lässt. Beispielsweise liegt zu ca. Monat 18 der Rücklauf im Kontrollarm um mehr als 20 Prozentpunkte niedriger als im Interventionsarm (eigene Berechnungen). Daher kann nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden. In einer solchen Situation sollen gemäß G-BA Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt werden [24]. Der vom pU stattdessen vorgelegte indirekte Vergleich zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung entspricht nicht den Vorgaben des G-BA und wird somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sind im Dossier des pU für die Studie ARANOTE dargestellt, nicht jedoch für die Studie TITAN. Aufgrund des im Studienverlauf sinkenden und zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklaufs von Fragebogen würde jedoch auch für diese Operationalisierung keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs bestehen (siehe Abschnitt I 4.2).

Insgesamt liegen somit für den Endpunkt stärkster Schmerz keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich der Studien ARANOTE und TITAN vor.

### ***Symptomatische skelettale Ereignisse***

Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse setzt sich aus folgenden Teilkomponenten zusammen:

- Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie zur Linderung von Skelettsymptomen (ARANOTE) bzw. Durchführung einer Knochenbestrahlung (TITAN)
- neue symptomatische pathologische Knochenbrüche (ARANOTE) bzw. Auftreten einer neuen symptomatischen pathologischen Fraktur (TITAN)
- Auftreten einer Rückenmarkskompression (ARANOTE und TITAN)
- tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff (ARANOTE) bzw. chirurgischer Eingriff am Knochen (TITAN)

Grundsätzlich ist der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse für die Nutzenbewertung relevant. Im Dossier des pU fehlen jedoch für die Studie TITAN Angaben zum Auftreten der einzelnen Teilkomponenten. Diese Angaben wären zur Beurteilung der Ergebnisse dieses Endpunkts notwendig, um beispielsweise Aussagen über die Effektrichtung der Teilkomponenten machen zu können. Somit liegen für die Studie TITAN keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor, der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich wird somit nicht herangezogen.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-P***

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) legt der pU für den indirekten Vergleich in Modul 4 Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ebenso wie zur erstmaligen Verbesserung, jeweils um 10 Punkte vor.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Gemäß Dossiervorlage sollen für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments vorgelegt werden. Die 15 %-Responseschwelle des FACT-P-Gesamtscores (Skalenspannweite 156 Punkte) liegt bei 23,4 Punkten. Im Dossier des pU liegen ausschließlich für die Studie ARANOTE Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung um 23,4 Punkte vor, nicht jedoch für die Studie TITAN. Der vom pU stattdessen vorgelegte indirekte Vergleich zur Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte entspricht nicht den Angaben der Dossiervorlage und wird somit nicht herangezogen.

Anstelle von Responderanalysen besteht gemäß Dossiervorlage außerdem die Möglichkeit, Analysen kontinuierlicher Daten darzustellen. Im jeweiligen Studienprotokoll waren sowohl für die Studie ARANOTE als auch für die Studie TITAN für den Endpunkt FACT-P Analysen zur Änderung im Vergleich zur Baseline präspezifiziert. Im Dossier des pU wurde jedoch für keine der beiden Studien Ergebnisse hierzu dargestellt und entsprechend kein indirekter Vergleich zu dieser Operationalisierung vorgelegt.

Insgesamt liegen somit in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor.

#### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

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

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	Symptomatische skelettbezogene Ereignisse <sup>a</sup>	Fatigue (BFI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Sturz (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs	
Darolutamid +ADT vs. Placebo + ADT														
ARANOTE	N	N	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	N	H <sup>f</sup>	–	
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT														
TITAN	N	N	– <sup>g</sup>	N	– <sup>g</sup>	– <sup>h</sup>	– <sup>h</sup>	– <sup>g</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	N	H <sup>f</sup>	–	

a. In der ARANOTE-Studie definiert als: Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen, neue symptomatische pathologische Knochenbrüche, Auftreten einer Rückenmarkskompression oder tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff; in der Studie TITAN definiert als Durchführung einer Knochenbestrahlung, neue symptomatische pathologische Fraktur, Auftreten einer Rückenmarkskompression oder chirurgischer Eingriff am Knochen

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.

c. im Studienverlauf sinkender, zwischen den Studienarmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen

d. unbekannte Beobachtungsdauern und bereits früh einsetzende Zensierungen bei geringer Ereignishäufigkeit

e. Endpunkt nicht erhoben

f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen

g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

h. Verzerrungspotenzial nicht bewertet, da im Dossier des pU keine Daten zu diesem Endpunkt vorliegen

ADT: Androgendeprivationstherapie; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EBRT: perkutane Strahlentherapie; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## ARANOTE

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Die Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, erhoben über die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) und FACT-P, haben jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies ergibt sich aus einem im Studienverlauf sinkenden, zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklauf von Fragebogen.

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingeschätzt, aufgrund von unbekannten Beobachtungsdauern und bereits früh im Studienverlauf in relevantem Umfang einsetzenden Zensierungen. Beispielsweise geht aus den in Modul 4 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven hervor, dass zu Monat 6 bereits etwa 10 % der Patienten nicht mehr unter Risiko waren, wobei die Ereignishäufigkeit bis zu diesem Zeitpunkt sehr gering war. Die Gründe dafür sind weitgehend unklar.

Auch das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, wird als hoch eingeschätzt. Dies ist in den hohen und zwischen den Studienarmen differenziellen Anteilen an unvollständig beobachteten Patienten begründet. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt war (siehe Tabelle 8), und 46 % vs. 72 % der Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms die Therapie abbrachen (siehe Tabelle 9).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt 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 die übrigen eingeschlossenen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial nicht bewertet, da keine (geeigneten) Auswertungen für die Nutzenbewertung vorliegen.

## **TITAN**

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund möglicherweise hoher und zwischen den Studienarmen differenzieller Anteile an unvollständig beobachteten Patienten als hoch eingeschätzt. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende

der Studienbehandlung gekoppelt war (siehe Tabelle 8), und 34 % vs. 54 % der Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms die Therapie abbrachen (siehe Tabelle 9).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt 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 die übrigen eingeschlossenen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial nicht bewertet, da keine (geeigneten) Auswertungen für die Nutzenbewertung vorliegen.

### **Konsequenzen für den indirekten Vergleich**

Falls auf einer Kante eines indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und Ergebnisse einzelner Endpunkte dieser Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, besteht nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit.

Zusammenfassend liegen somit nur für den Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studien Daten mit ausreichender Ergebnissicherheit vor, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Darolutamid + ADT mit Apalutamid + ADT bei erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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



Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Gruppenunterschied
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Vergleich Studie		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	446	n. e. 103 (23,1)	223	n. e. [33,8; n. b.] 60 (26,9)	0,81 [0,59; 1,12]; 0,201 <sup>a</sup>
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	525	n. e. 83 (15,8)	527	n. e. 117 (22,2)	0,67 [0,51; 0,89]; 0,005 <sup>b</sup>
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren <sup>c</sup> :					
Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT					1,21 [0,79; 1,86]; 0,375
Morbidität					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>d</sup>			
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup> )					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	446	n. e. [33,0; n. b.] 132 (29,6)	223	26,9 [17,5; n. b.] 91 (40,8)	0,64 [0,49; 0,83]; < 0,001 <sup>a</sup>
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	525	n. e. 91 (17,3)	527	n. e. 106 (20,1)	0,84 [0,63; 1,11]; 0,213 <sup>f</sup>
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren <sup>c</sup> :					
Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT					— <sup>g</sup>
symptomatische skelettale Ereignisse <sup>h</sup> )		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>d</sup>			
Fatigue (BFI)		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>d</sup>			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>d</sup>			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-P		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>d</sup>			

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Gruppenunterschied
Endpunkt	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]; p-Wert
<b>Vergleich Studie</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	445	3,7 [2,9; 5,0] 405 (91,0)	221	3,3 [2,8; 5,2] 199 (90,0)	–
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	524	1,0 [1,0; 1,3] 507 (96,8)	527	1,7 [1,4; 1,9] 509 (96,6)	–
SUEs					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	445	n. e. 105 (23,6)	221	n. e. 52 (23,5)	0,90 [0,64; 1,25]; 0,524 <sup>i</sup>
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	524	n. e. 104 (19,8)	527	n. e. 107 (20,3)	0,91 [0,70; 1,20]; 0,516 <sup>f</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c</sup>:</b>					
<b>Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT</b>					– <sup>j</sup>
schwere UEs <sup>k</sup>					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	445	n. e. 158 (35,5)	221	n. e. [26,6; n. b.] 79 (35,7)	0,90 [0,69; 1,18]; 0,449 <sup>j</sup>
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	524	n. e. [23,5; n. b.] 223 (42,6)	527	n. e. [20,3; n. b.] 222 (42,1)	0,99 [0,83; 1,20]; 0,961 <sup>f</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c</sup>:</b>					
<b>Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT</b>					– <sup>j</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Gruppenunterschied
Endpunkt	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]; p-Wert
<b>Vergleich Studie</b>					
<b>Abbruch wegen UEs</b>					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	445	n. e. 27 (6,1)	221	n. e. 20 (9,0)	0,58 [0,32; 1,03]; 0,060 <sup>i</sup>
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	524	n. e. 42 (8,0)	527	n. e. 28 (5,3)	1,41 [0,87; 2,27]; 0,162 <sup>f</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c</sup>:</b>					
<b>Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT</b>					— <sup>j</sup>
<b>Sturz (PT, UEs)</b>					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	445	n. e. 5 (1,1)	221	n. e. 2 (0,9)	1,11 [0,21; 5,71]; 0,904 <sup>i</sup>
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	524	n. e. 39 (7,4)	527	n. e. 37 (7,0)	0,90 [0,57; 1,42]; 0,658 <sup>f</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c</sup>:</b>					
<b>Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT</b>					— <sup>g</sup>
a. HR und 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Metastasen und vorheriger lokaler Therapie aus dem IWRS b. HR und 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geografischer Region (Nord-Amerika / EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein) c. indirekter Vergleich nach Bucher [2] d. indirekter Vergleich nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine (geeigneten) Daten verfügbar sind; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 e. Eine Zunahme um $\geq 2$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10). f. HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Modell, stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geografischer Region (Nord-Amerika / EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein). g. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt.					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Gruppenunterschied
Endpunkt	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]; p-Wert
Vergleich Studie					
<p>h. in der ARANOTE-Studie definiert als: Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen, neue symptomatische pathologische Knochenbrüche, Auftreten einer Rückenmarkskompression oder tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff; in der TITAN-Studie definiert: als Durchführung einer Knochenbestrahlung, neue symptomatische pathologische Fraktur, Auftreten einer Rückenmarkskompression oder chirurgischer Eingriff am Knochen</p> <p>i. HR und KI aus unstratifiziertem Cox-Modell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>j. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt. Die Effektschätzungen werden ergänzend in I Anhang D dargestellt.</p> <p>k. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EBRT: Perkutane Strahlentherapie; EU: Europäische Union; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Darolutamid + ADT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Darolutamid + ADT und Apalutamid + ADT. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Stärkster Schmerz, symptomatische skelettale Ereignisse, Fatigue, Gesundheitszustand***

Für die Endpunkte der Kategorie stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3), symptomatische skelettale Ereignisse, Fatigue (erhoben mittels BFI) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Beeinträchtigung durch Schmerz***

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) war aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie ARANOTE die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-P, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den Studien ARANOTE und TITAN die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- High-volume-Prostatakarzinom (ja vs. nein)

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich Männer umfasst.

Das Subgruppenmerkmal High-volume-Prostatakarzinom war in den Studien ARANOTE und TITAN a priori definiert. Das Subgruppenmerkmal Alter mit den oben dargestellten Trennpunkten war ausschließlich für die Studie TITAN prädefiniert. Für beide Merkmale liegen in Modul 4 Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich der Studien ARANOTE und TITAN vor.

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.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Effektmodifikationen für die Merkmale Alter und High-volume-Prostatakarzinom.

## 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 [25].

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 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,79; 1,86]; p = 0,375	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
symptomatische skelettale Ereignisse	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (BFI)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere UEs <sup>e</sup>	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sturz (PT, UEs)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. indirekter Vergleich nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine (geeigneten) Ergebnisse verfügbar sind; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>d. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt.</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE ≥ 3</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vor.	
ADT: Androgendeprivationstherapie	



In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo + ADT weder positive noch negative Effekte von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + ADT im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Darolutamid + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Apalutamid oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Enzalutamid oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder</li> <li>▪ die konventionelle ADT<sup>c</sup> in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gemäß G-BA wird bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.  c. 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>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
3. Bayer. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC); Clinical Study Report B002412 [unveröffentlicht]. 2024.
4. Bayer Consumer Care. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) [online]. [Zugriff: 22.09.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-003093-48](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003093-48).
5. Bayer. Darolutamide in Addition to ADT Versus ADT in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (ARANOTE) [online]. 2025 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04736199>.
6. Bayer Consumer Care. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (21140 ARANOTE) [online]. 2024 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502244-12-00>.
7. Saad F, Vjaters E, Shore N et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. J Clin Oncol 2024; 42(36): 4271-4281. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01798>.
8. Aragon Pharmaceuticals. A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC (TITAN) [online]. 2025 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02489318>.

9. Janssen Cilag International. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormonesensitive Prostate Cancer (mHSPC) [online]. 2025 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508607-20-00>.
10. Janssen-Cilag International. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC) [online]. [Zugriff: 22.09.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000735-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000735-32).
11. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 381(1): 13-24.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>.
12. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN); a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20(11): 1518-1530.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30620-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30620-5).
13. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer; Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol 2021; 39(20): 2294-2303.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488>.
14. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A et al. Apalutamide plus Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer; Analysis of Pain and Fatigue in the Phase 3 TITAN Study. J Urol 2021; 206(4): 914-923.  
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001841>.
15. Merseburger AS, Agarwal N, Bhaumik A et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer; A subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. Eur J Cancer 2023; 193: 113290.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113290>.
16. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A [online]. 2020 [Zugriff: 19.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3560/2020-02-24\\_Modul4A\\_Apalutamid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3560/2020-02-24_Modul4A_Apalutamid.pdf).

17. 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: 19.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-532\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf).

18. 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 Prostata-karzinom (mHSPC)) [online]. 2020 [Zugriff: 19.09.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-532\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf).

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-20\\_apalutamid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-20_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

20. Bayer Vital. NUBEQA 300 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 23.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

21. Johnson&Johnson. Erleada 240 mg Filmtabletten [online]. 01.2025 [Zugriff: 24.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

22. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 8.1; Langversion [online]. 2025 [Zugriff: 26.09.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/2025-08-22\\_LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_8.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/2025-08-22_LL_Prostatakarzinom_Langversion_8.1.pdf).

23. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 19.06.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile).

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung; Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? [online]. 2025 [Zugriff: 30.09.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 22.09.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.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: Basic Search

Suchstrategie
Prostate Cancer [Condition/disease] AND (darolutamide OR ODM-201) [Other terms]   Phase: 2, 3, 4, Not applicable   Interventional studies

##### **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. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
darolutamide, ODM-201, ODM201 [Contain any of these terms]

#### ***Suche zu Apalutamid***

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

<b>Suchstrategie</b>
apalutamide OR ARN-509 [Intervention/treatment] AND 2, 3, 4, Not applicable [Phase]

## **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: European Medicines Agency

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

<b>Suchstrategie</b>
apalutamid* OR ARN-509 OR (ARN 509) OR ARN509

## **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
apalutamide, ARN-509, ARN509 [Contain any of these terms]

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

### I Anhang B.1 Gesamtüberleben

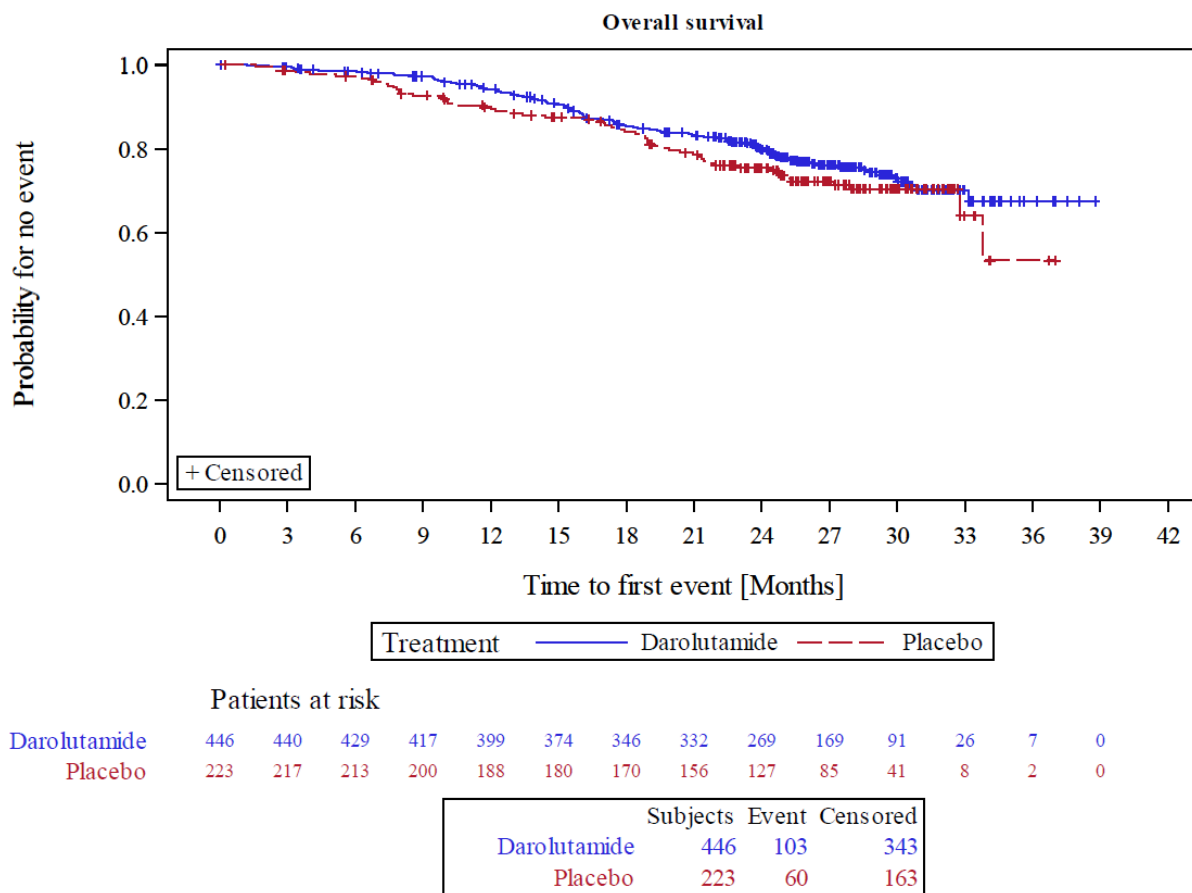


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ARANOTE, 1. Datenschnitt (07.06.2024)

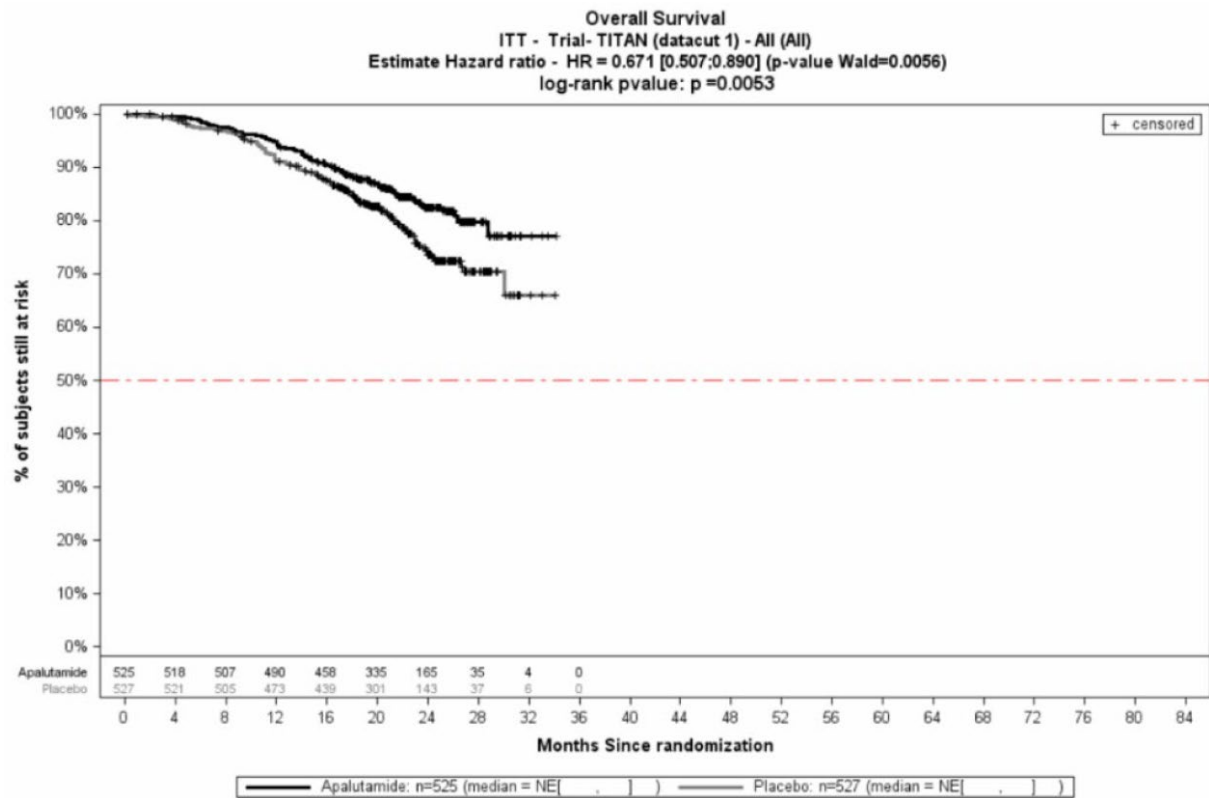


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TITAN, 1. Datenschnitt (23.11.2018)



## I Anhang B.2 SUEs

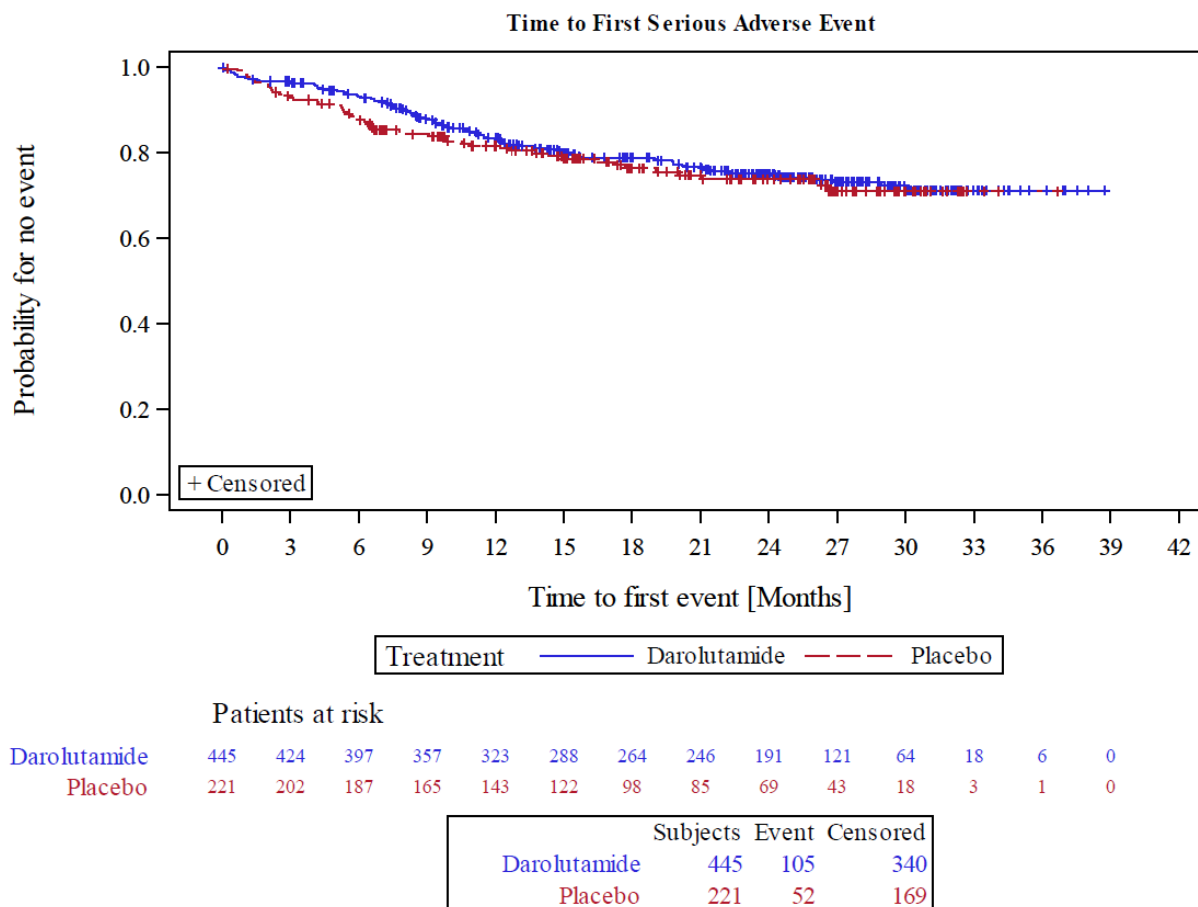


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs in der Studie ARANOTE, 1. Datenschnitt (07.06.2024)

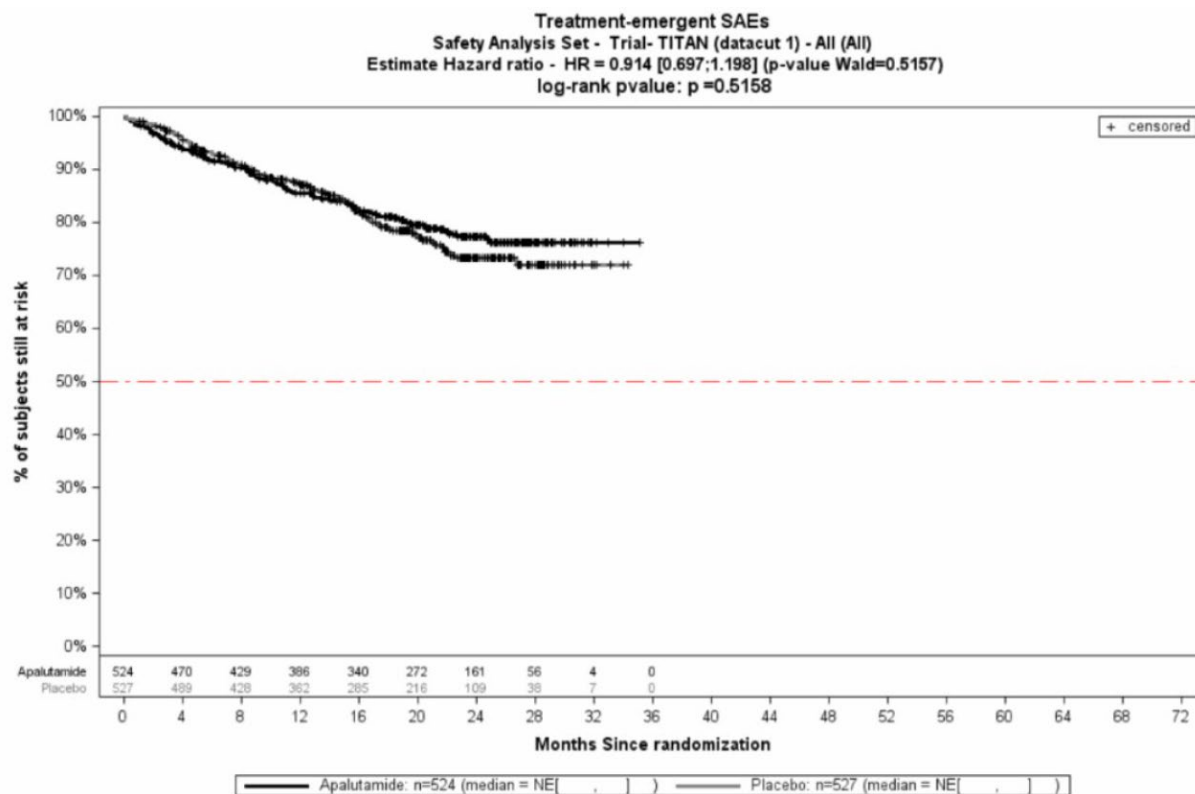


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs in der Studie TITAN, 1. Datenschnitt (23.11.2018)

## I Anhang B.3 Schwere UEs

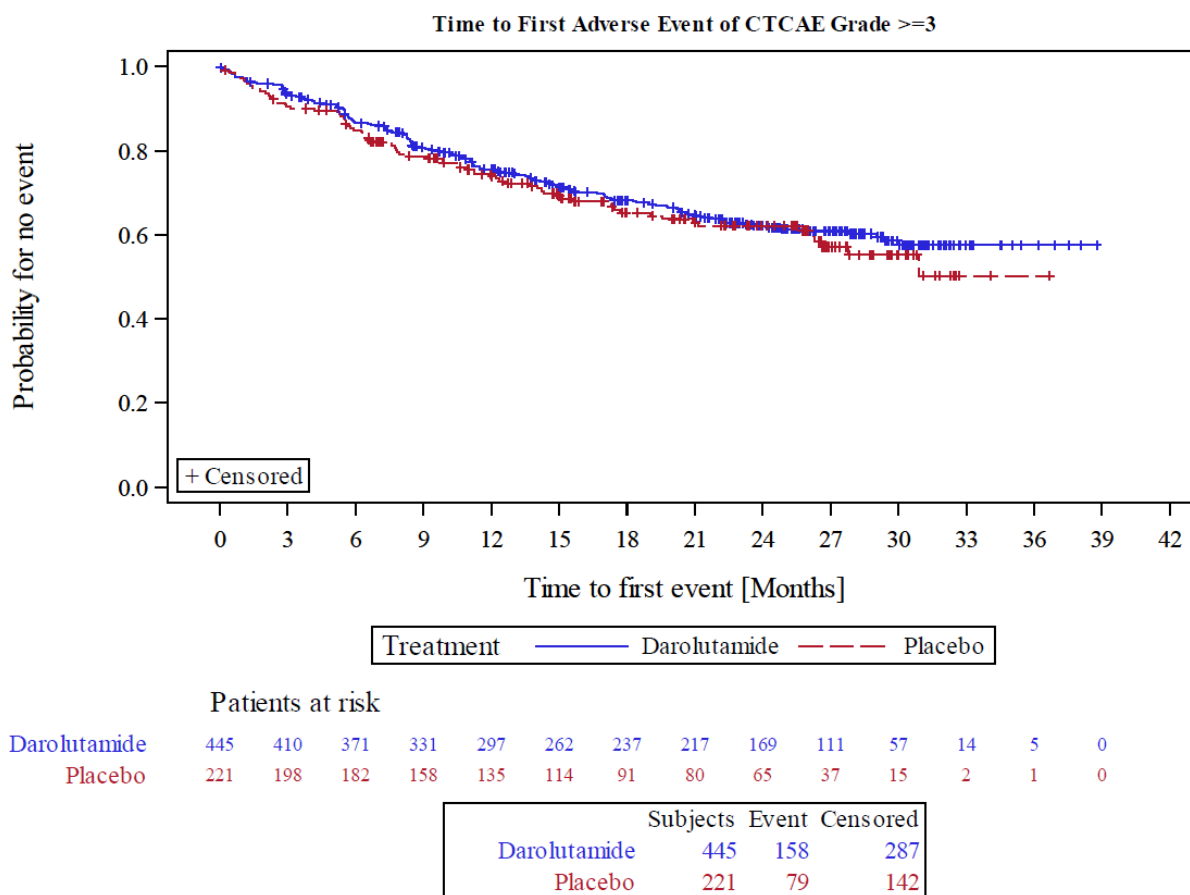


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs in der Studie ARANOTE, 1. Datenschnitt (07.06.2024)

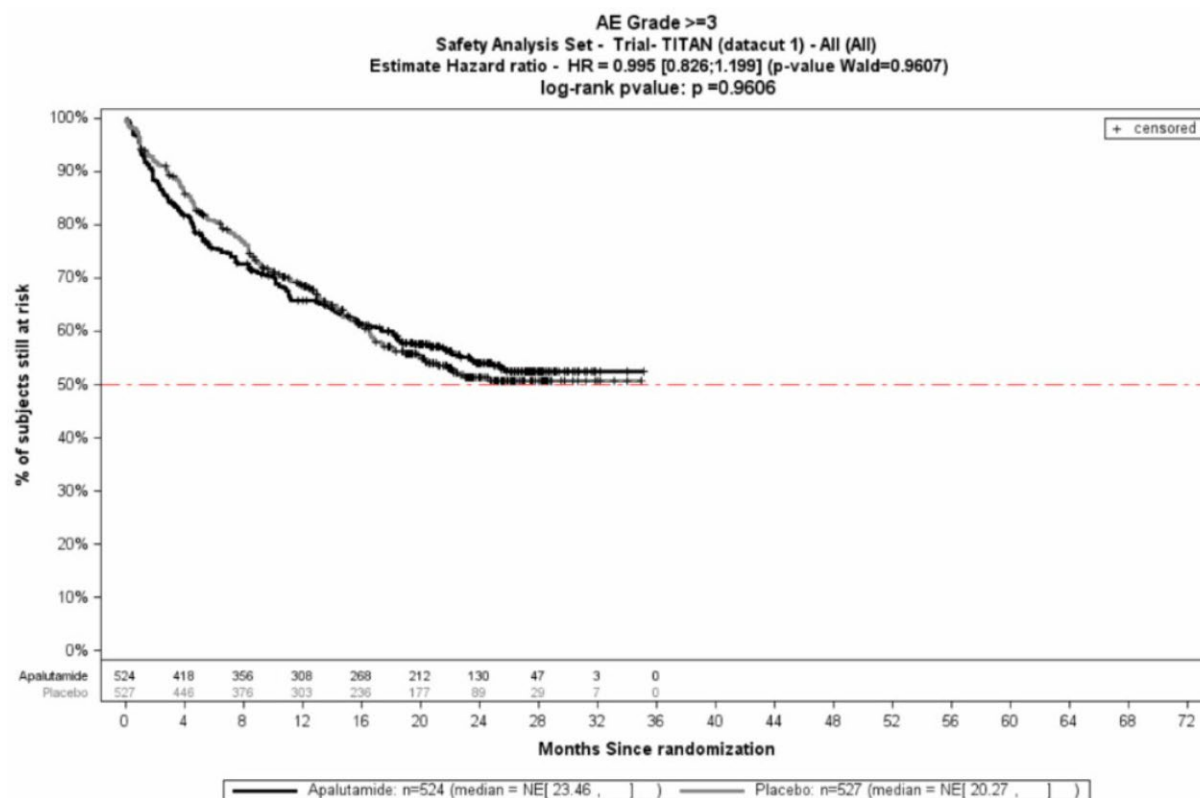


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs in der Studie TITAN, 1. Datenschnitt (23.11.2018)

## I Anhang B.4 Abbruch wegen UEs

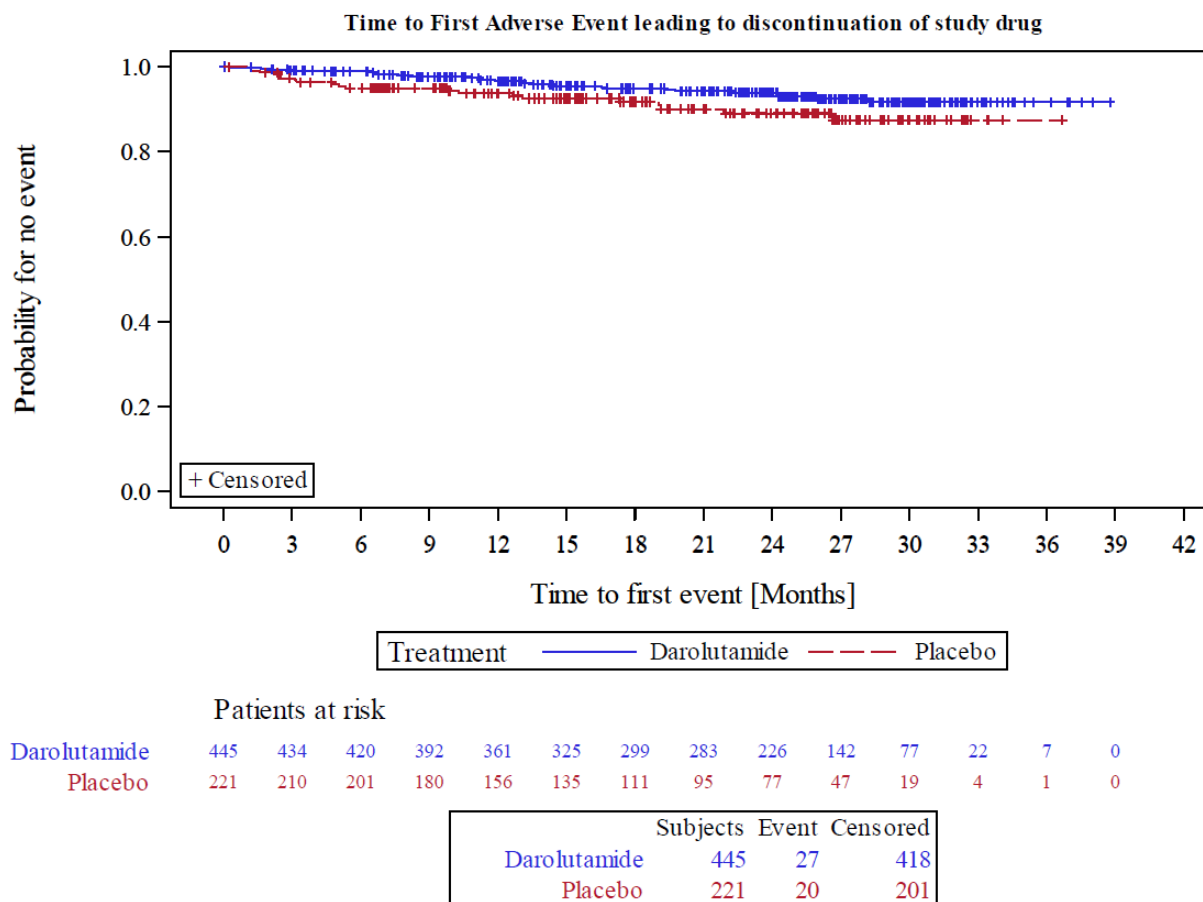


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie ARANOTE, 1. Datenschnitt (07.06.2024)

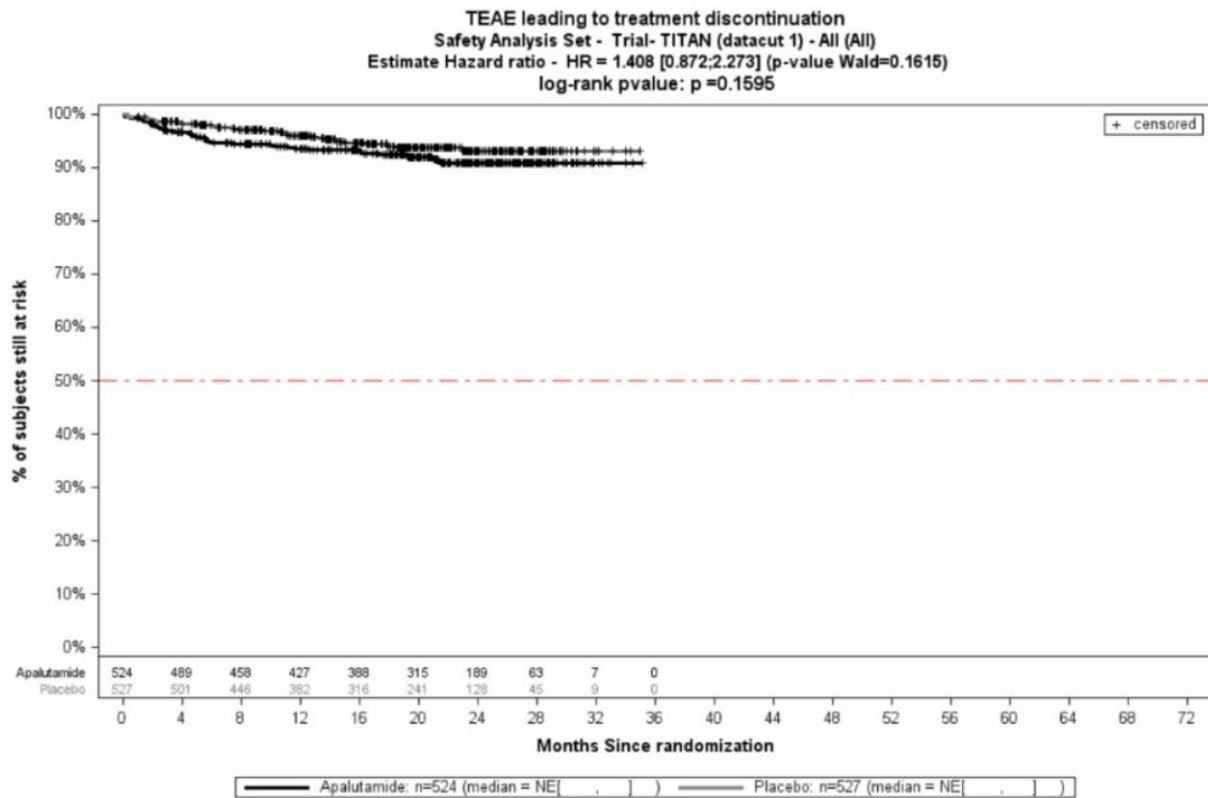


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie TITAN, 1. Datenschnitt (23.11.2018)

## I Anhang C    Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellzulassung (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 (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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 erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 445	Placebo + ADT N = 221
<b>Gesamtrate UEs</b>	405 (91,0)	199 (90,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	180 (40,4)	90 (40,7)
Arthralgie	55 (12,4)	25 (11,3)
Rückenschmerzen	43 (9,7)	23 (10,4)
Knochenschmerzen	33 (7,4)	27 (12,2)
Schmerz in einer Extremität	38 (8,5)	20 (9,0)
Untersuchungen	149 (33,5)	73 (33,0)
Aspartataminotransferase erhöht	43 (9,7)	17 (7,7)
Alaninaminotransferase erhöht	40 (9,0)	18 (8,1)
Gewicht erhöht	33 (7,4)	17 (7,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	30 (6,7)	13 (5,9)
Kreatinin im Blut erhöht	21 (4,7)	15 (6,8)
Bilirubin im Blut erhöht	19 (4,3)	2 (0,9)
Gewicht erniedrigt	14 (3,1)	6 (2,7)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	11 (2,5)	2 (0,9)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (2,2)	2 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	152 (34,2)	57 (25,8)
Harnwegsinfektion	52 (11,7)	17 (7,7)
COVID-19	32 (7,2)	15 (6,8)
Pneumonie	16 (3,6)	2 (0,9)
Infektion der oberen Atemwege	12 (2,7)	2 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	106 (23,8)	52 (23,5)
Ermüdung	25 (5,6)	18 (8,1)
Fieber	20 (4,5)	7 (3,2)
Ödem peripher	19 (4,3)	7 (3,2)
Asthenie	15 (3,4)	9 (4,1)
Schmerz	12 (2,7)	5 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	106 (23,8)	49 (22,2)
Obstipation	42 (9,4)	16 (7,2)
Diarrhö	15 (3,4)	7 (3,2)
Übelkeit	11 (2,5)	5 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	107 (24,0)	46 (20,8)
Hyperglykämie	27 (6,1)	8 (3,6)
Appetit vermindert	14 (3,1)	9 (4,1)
Hyponatriämie	11 (2,5)	6 (2,7)



Tabelle 19: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 445	Placebo + ADT N = 221
Hyperlipidämie	11 (2,5)	1 (0,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105 (23,6)	43 (19,5)
Anämie	91 (20,4)	39 (17,6)
Thrombozytopenie	10 (2,2)	3 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	98 (22,0)	39 (17,6)
Hämaturie	22 (4,9)	10 (4,5)
Dysurie	14 (3,1)	7 (3,2)
Pollakisurie	11 (2,5)	2 (0,9)
Gefäßerkrankungen	89 (20,0)	34 (15,4)
Hitzewallung	41 (9,2)	16 (7,2)
Hypertonie	38 (8,5)	19 (8,6)
Erkrankungen des Nervensystems	60 (13,5)	34 (15,4)
Kopfschmerzen	18 (4,0)	14 (6,3)
Herzerkrankungen	59 (13,3)	20 (9,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58 (13,0)	18 (8,1)
Husten	21 (4,7)	7 (3,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	42 (9,4)	19 (8,6)
Ausschlag	11 (2,5)	5 (2,3)
Psychiatrische Erkrankungen	39 (8,8)	14 (6,3)
Schlaflosigkeit	28 (6,3)	6 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (7,6)	18 (8,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	31 (7,0)	13 (5,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	25 (5,6)	1 (0,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (4,0)	7 (3,2)
Augenerkrankungen	16 (3,6)	5 (2,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; 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>		

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehrsseitige Tabelle)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
<b>Gesamtrate UEs</b>	507 (96,8)	509 (96,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84 (16,0)	100 (19,0)
Anämie	48 (9,2)	71 (13,5)
Leukopenie	26 (5,0)	19 (3,6)
Neutropenie	14 (2,7)	14 (2,7)
Thrombozytopenie	11 (2,1)	15 (2,8)
Herzerkrankungen	41 (7,8)	27 (5,1)
Endokrine Erkrankungen	22 (4,2)	11 (2,1)
Hypothyreose	19 (3,6)	3 (0,6)
Augenerkrankungen	29 (5,5)	31 (5,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	195 (37,2)	197 (37,4)
Abdominalschmerz	12 (2,3)	22 (4,2)
Obstipation	47 (9,0)	57 (10,8)
Diarrhö	49 (9,4)	32 (6,1)
Dyspepsie	11 (2,1)	10 (1,9)
Übelkeit	36 (6,9)	41 (7,8)
Erbrechen	18 (3,4)	21 (4,0)
Schmerzen Oberbauch	17 (3,2)	11 (2,1)
Zahnschmerzen	9 (1,7)	11 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	206 (39,3)	199 (37,8)
Ermüdung	103 (19,7)	88 (16,7)
Fieber	14 (2,7)	16 (3,0)
Asthenie	37 (7,1)	44 (16,7)
Ödem peripher	31 (5,9)	40 (7,6)
Grippeähnliche Erkrankung	11 (2,1)	15 (2,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	182 (34,7)	191 (36,2)
Pneumonie	12 (2,3)	14 (2,7)
Infektion der oberen Atemwege	34 (6,5)	28 (5,3)
Harnwegsinfektion	27 (5,2)	22 (4,2)
Virale Infektion der oberen Atemwege	36 (6,9)	48 (9,1)
Bronchitis	15 (2,9)	11 (2,1)
Grippe	11 (2,1)	23 (4,4)
Konjunktivitis	10 (1,9)	5 (0,9)
Herpes zoster	7 (1,3)	10 (1,9)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehrsseitige Tabelle)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	88 (16,8)	81 (15,4)
Kontusion	7 (1,3)	10 (1,9)
Sturz	39 (7,4)	37 (7,0)
Rippenfraktur	12 (2,3)	12 (2,3)
Untersuchungen	141 (26,9)	187 (35,5)
Alaninaminotransferase erhöht	24 (4,6)	40 (7,6)
Aspartataminotransferase erhöht	17 (3,2)	42 (8,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16 (3,1)	28 (5,3)
Kreatinin im Blut erhöht	4 (0,8)	10 (1,9)
Gewicht erniedrigt	34 (6,5)	27 (5,1)
Gewicht erhöht	54 (10,3)	89 (16,9)
Thyreotropin im Blut erhöht	15 (2,9)	2 (0,4)
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	8 (1,5)	17 (3,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	143 (27,3)	111 (21,1)
Appetit vermindert	30 (5,7)	27 (5,1)
Hypercholesterinämie	24 (4,6)	4 (0,8)
Hyperkaliämie	39 (7,4)	27 (5,1)
Hypertriglyzeridämie	18 (3,4)	7 (1,3)
Hypokalzämie	6 (1,1)	10 (1,9)
Hyponatriämie	6 (1,1)	17 (3,2)
Hyperglykämie	13 (2,5)	9 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	287 (54,8)	307 (58,3)
Arthralgie	91 (17,4)	78 (14,8)
Rückenschmerzen	91 (17,4)	102 (19,4)
Knochenschmerzen	34 (6,5)	53 (10,1)
Leistenschmerzen	11 (2,1)	7 (1,3)
Muskelspasmen	16 (3,1)	10 (1,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	35 (6,7)	41 (7,8)
Myalgie	9 (1,7)	19 (3,6)
Nackenschmerzen	9 (1,7)	10 (1,9)
Schmerz in einer Extremität	64 (12,2)	67 (12,7)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	16 (3,1)	15 (2,8)
Muskuläre Schwäche	14 (2,7)	12 (2,3)
Pathologische Fraktur	12 (2,3)	8 (1,5)
Wirbelsäulenschmerz	11 (2,1)	11 (2,1)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehreseitige Tabelle)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	35 (6,7)	27 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	130 (24,8)	128 (24,3)
Schwindelgefühl	15 (2,9)	32 (6,1)
Geschmacksstörung	17 (3,2)	3 (0,6)
Kopfschmerz	35 (6,7)	29 (5,5)
Hypoästhesie	8 (1,5)	11 (2,1)
Parästhesie	10 (1,9)	14 (2,7)
Psychiatrische Erkrankungen	56 (10,7)	48 (9,1)
Schlaflosigkeit	24 (4,6)	31 (5,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	116 (22,1)	118 (22,4)
Dysurie	32 (6,1)	28 (5,3)
Hämaturie	21 (4,0)	16 (3,0)
Pollakisurie	18 (3,4)	19 (3,6)
Harninkontinenz	11 (2,1)	6 (1,1)
Harnretention	13 (2,5)	19 (3,6)
Nykturie	12 (2,3)	13 (2,5)
Hydronephrose	5 (1,0)	10 (1,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	48 (9,2)	41 (7,8)
Erektionsstörung	10 (1,9)	8 (1,5)
Beckenschmerz	8 (1,5)	13 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	98 (18,7)	91 (17,3)
Husten	32 (6,1)	30 (5,7)
Dyspnö	13 (2,5)	16 (3,0)
Epistaxis	11 (2,1)	3 (0,6)
Schmerzen im Oropharynx	11 (2,1)	7 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	207 (39,5)	93 (17,6)
Alopezie	12 (2,3)	3 (0,6)
Trockene Haut	17 (3,2)	8 (1,5)
Pruritus	56 (10,7)	24 (4,6)
Ausschlag makulo-papulös	17 (3,2)	5 (0,9)
Ausschlag	80 (15,3)	19 (3,6)
Ausschlag generalisiert	34 (6,5)	5 (0,9)
Hyperhidrose	18 (3,4)	9 (1,7)
Erythem	12 (2,3)	2 (0,4)

Tabelle 20: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehreseitige Tabelle)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
Ekzem	11 (2,1)	8 (1,5)
Gefäßkrankungen	195 (37,2)	161 (30,6)
Hitzewallung	119 (22,7)	86 (16,3)
Hypertonie	93 (17,7)	82 (15,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (3,6)	18 (3,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (1,9)	15 (2,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21  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 21: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 445	Placebo + ADT N = 221
<b>Gesamtrate SUEs</b>	105 (23,6)	52 (23,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (2,5)	6 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (7,4)	10 (4,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (3,4)	8 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (2,9)	5 (2,3)
Herzkrankungen	16 (3,6)	7 (3,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (2,5)	5 (2,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  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 22: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
<b>Gesamtrate SUEs</b>	104 (19,8)	107 (20,3)
Herzerkrankungen	19 (3,6)	7 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (4,0)	24 (4,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (1,9)	8 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (1,7)	18 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (1,9)	14 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (3,8)	25 (4,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (1,9)	10 (1,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21		
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 (CTCAE Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 445	Placebo + ADT N = 221
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</b>	158 (35,5)	79 (35,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28 (6,3)	12 (5,4)
Untersuchungen	23 (5,2)	8 (3,6)
Aspartataminotransferase erhöht	10 (2,2)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (7,0)	8 (3,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (2,5)	9 (4,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (2,5)	5 (2,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (3,8)	10 (4,5)
Anämie	14 (3,1)	8 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (4,5)	8 (3,6)
Gefäßerkrankungen	25 (5,6)	10 (4,5)
Hypertonie	19 (4,3)	8 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (2,7)	10 (4,5)
Herzerkrankungen	12 (2,7)	5 (2,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (2,2)	3 (1,4)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
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: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	223 (42,6)	222 (42,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (2,7)	22 (4,2)
Anämie	9 (1,7)	17 (3,2)
Herzerkrankungen	18 (3,4)	8 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (1,9)	8 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (4,4)	23 (4,4)
Asthenie	10 (1,9)	3 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (5,0)	28 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (2,1)	11 (2,1)
Untersuchungen	18 (3,4)	34 (6,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (0,4)	13 (2,5)
Gewicht erhöht	6 (1,1)	10 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (5,2)	26 (4,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	30 (5,7)	45 (8,5)
Rückenschmerzen	12 (2,3)	14 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (4,4)	19 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (4,4)	22 (4,2)
Harnretention	4 (0,8)	10 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (1,7)	10 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	37 (7,1)	4 (0,8)
Ausschlag generalisiert	14 (2,7)	2 (0,4)
Gefäßerkrankungen	45 (8,6)	49 (9,3)
Hypertonie	44 (8,4)	48 (9,1)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21		
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 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 445	Placebo + ADT N = 221
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	27 (6,1)	20 (9,0)
Untersuchungen	4 (0,9)	2 (0,9)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,4)	1 (0,5)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,4)	1 (0,5)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Natrium im Blut erniedrigt	1 (0,2)	0 (0)
Allgemeinzustand nach der ECOG verschlechtert	0 (0)	1 (0,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (0,9)	2 (0,9)
Blasenkrebs Rezidiv	0 (0)	1 (0,5)
Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom	1 (0,2)	0 (0)
Lungenkarzinom nicht spezifizierten Zelltyps Stadium IV	0 (0)	1 (0,5)
Bösartiges Melanom	1 (0,2)	0 (0)
Rektalkarzinom	1 (0,2)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1 (0,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	2 (0,4)	3 (1,4)
Myokardinfarkt	2 (0,4)	0 (0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,5)
Herzstillstand	0 (0)	1 (0,5)
Stauungsinsuffizienz	0 (0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,4)	3 (1,4)
Rückenschmerzen	0 (0)	2 (0,9)
Knochenschmerzen	1 (0,2)	1 (0,5)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	2 (0,9)
Nackenschmerzen	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,7)	1 (0,5)
Herpes-zoster-Meningitis	0 (0)	1 (0,5)
Pneumonie	1 (0,2)	0 (0)
Pulmonale Sepsis	1 (0,2)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	3 (1,4)
Gastrointestinalblutung	0 (0)	2 (0,9)
Intestinale Ischämie	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 445	Placebo + ADT N = 221
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,7)	0 (0)
Kraniozerebrale Verletzung	2 (0,4)	0 (0)
Oberschenkelfraktur	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,2)	2 (0,9)
Tubulo-interstitielle Nephritis	0 (0)	1 (0,5)
Harnretention	1 (0,2)	0 (0)
Harnwegsobstruktion	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,4)	1 (0,5)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag papulös	1 (0,2)	0 (0)
Hautulkus	0 (0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (0,9)
Tod	0 (0)	1 (0,5)
Gangstörung	0 (0)	1 (0,5)
Leistung vermindert	0 (0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,4)	0 (0)
Hyperbilirubinämie	1 (0,2)	0 (0)
Leberverletzung	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,2)	1 (0,5)
Hirnfarkt	0 (0)	1 (0,5)
Paraparese	1 (0,2)	0 (0)
Rückenmarkskompression	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,2)	1 (0,5)
Dyspnoe	1 (0,2)	0 (0)
Lungenembolie	0 (0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	2 (0,4)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,2)	0 (0)
Beckenvenenthrombose	1 (0,2)	0 (0)
Oberflächliche Venenthrombose	1 (0,2)	0 (0)
Thrombose	1 (0,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,5)
Appetit vermindert	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARANOTE) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 445	Placebo + ADT N = 221
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen 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 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehrseitige Tabelle)

MedDRA Term <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	42 (8,0)	28 (5,3)
<b>SOC</b>		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (2,3)	1 (0,2)
<b>PTs</b>		
Ermuedung	4 (0,8)	0 (0)
Krampfanfall	2 (0,4)	1 (0,2)
Lungenembolie	1 (0,2)	2 (0,4)
Ploetzlicher Tod	0 (0)	2 (0,4)
zerebrovaskulaere Erkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Morbus Parkinson	1 (0,2)	0 (0)
Radikulopathie	1 (0,2)	0 (0)
kognitive Stoerung	0 (0)	1 (0,2)
intrakranielle Blutung	0 (0)	1 (0,2)
Verlust des Bewusstseins	0 (0)	1 (0,2)
Vorhofflimmern	1 (0,2)	0 (0)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,2)	0 (0)
Kardiogener Schock	1 (0,2)	0 (0)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,2)
Ploetzlicher Herztod	1 (0,2)	0 (0)
Hypothermie	0 (0)	1 (0,2)
Angst	1 (0,2)	0 (0)
euphorische Stimmung	1 (0,2)	0 (0)
Suizid	0 (0)	1 (0,2)
Perforation eines Dickdarmulkus	1 (0,2)	0 (0)
Lippe geschwollen	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,2)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,2)
Lungenoedem	0 (0)	1 (0,2)
respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,2)
Dehydratation	1 (0,2)	0 (0)
Hitzewallung	1 (0,2)	0 (0)
Subdurale Blutung	0 (0)	1 (0,2)
Alaninaminotransferase erhoeht	0 (0)	1 (0,2)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehrseitige Tabelle)

MedDRA Term <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
<p>a. MedDRA-Version 21; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenz; 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 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 27: Ergebnisse (Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Gruppenunterschied
Endpunkt	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]; p-Wert
<b>Vergleich Studie</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
SUEs					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	445	n. e. 105 (23,6)	221	n. e. 52 (23,5)	0,90 [0,64; 1,25]; 0,524 <sup>a</sup>
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	524	n. e. 104 (19,8)	527	n. e. 107 (20,3)	0,91 [0,70; 1,20]; 0,516 <sup>b</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:</b>					
<b>Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT</b>					0,99 [0,64; 1,52] 0,950 <sup>c</sup>
schwere UEs <sup>d</sup>					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	445	n. e. 158 (35,5)	221	n. e. [26,6; n. b.] 79 (35,7)	0,90 [0,69; 1,18]; 0,449 <sup>a</sup>
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	524	n. e. [23,5; n. b.] 223 (42,6)	527	n. e. [20,3; n. b.] 222 (42,1)	0,99 [0,83; 1,20]; 0,961 <sup>b</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:</b>					
<b>Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT</b>					0,91 [0,65; 1,27] 0,577 <sup>c</sup>
Abbruch wegen UEs					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARANOTE	445	n. e. 27 (6,1)	221	n. e. 20 (9,0)	0,58 [0,32; 1,03]; 0,060 <sup>a</sup>
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
TITAN	524	n. e. 42 (8,0)	527	n. e. 28 (5,3)	1,41 [0,87; 2,27]; 0,162 <sup>b</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:</b>					
<b>Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT</b>					0,41 [0,19; 0,87]; 0,020 <sup>c</sup>

Tabelle 27: Ergebnisse (Nebenwirkungen, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Gruppenunterschied
Endpunkt	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]; p-Wert
Vergleich Studie					
<p>a. HR und KI aus unstratifiziertem Cox-Modell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Modell, stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnosestellung (<math>\leq 7</math> Monate vs. <math>&gt; 7</math> Monate), geografischer Region (Nord-Amerika / EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein).</p> <p>c. indirekter Vergleich nach Bucher [2]</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;  EU: Europäische Union; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

## **I Anhang E     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)-Agonisten oder -Antagonisten (GnRH-Analagon) soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.*

*Falls bei einem Patienten eine toxische Wirkung vom Schweregrad  $\geq 3$  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 m<sup>2</sup>), 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 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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
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
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..</b>	<b>II.7</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.13</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes-Hormon
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
pU	pharmazeutischer Unternehmer
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

## **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 [1]. Demnach ist Darolutamid gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) indiziert [1].

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht – insbesondere für diejenigen mHSPC-Patienten, für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist – ein erheblicher Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die die Progression der Erkrankung und die Verschlechterung der Symptomatik verzögern. Dabei soll eine Therapie gut verträglich sein und die Lebensqualität langfristig erhalten.

### **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 den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20.08.2020 zu Apalutamid [2], dem Beschluss des G-BA vom 19.11.2021 zu Enzalutamid [3] – jeweils in Kombination mit ADT – sowie dem Beschluss des G-BA vom 21.09.2023 zu Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT [4] im gleichen Anwendungsgebiet. Sie basiert auf der im zugehörigen Dossier zu Apalutamid [5] angegebenen Spanne von 2586 bis 3637 Patienten.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

In den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Apalutamid in Kombination mit ADT [2] wird darauf hingewiesen, dass die Angaben aus dem Dossier zu Apalutamid in Kombination mit ADT [5] zugrunde gelegt werden und es sich dabei insgesamt um eine Unterschätzung handelt. Dies entspricht der zugehörigen Dossierbewertung [6], in der die Unterschätzung wie folgt begründet wurde:

- In der Spanne sind Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, für die im Betrachtungsjahr eine Therapie infrage kommt.

- Aufgrund eines 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 Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU beschreibt, dass es in den letzten Jahren zu einer geringfügigen Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms kam, geht aber insgesamt davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt.

### II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Darolutamid + ADT	erwachsene Männer mit mHSPC	2590–3640	<p>Die Patientenzahl beruht auf vorangegangenen Beschlüssen im gleichen Anwendungsgebiet. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um eine Unterschätzung handelt [2]. Dies wurde in der zugehörigen Dossierbewertung [6] wie folgt begründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In der Spanne sind Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, für die im Betrachtungsjahr eine Therapie infrage kommt.</li> <li>▪ 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.</li> </ul>
<p>a. Angaben des pU</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			



## **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.

Der G-BA hat für Darolutamid in Kombination mit ADT die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das mHSPC benannt:

- 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-Prostatakarzinom) oder
- die konventionelle ADT in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel

Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration (Orchiektomie) 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, Degarelix und Relugolix sowie die Kosten für eine Orchiektomie aus.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,7-18].

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 [1,7,9-18] 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.

Für die GnRH-Agonisten Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin liegen jeweils mindestens 2 Darreichungsformen vor, die sich in der Häufigkeit, der Dosierung und dem zeitlichen Abstand der Gabe unterscheiden. Beispielsweise kann Buserelin entweder alle 3 Monate als subkutane Injektion [16] gegeben werden oder als subkutane Injektion an den ersten 7 Tagen gefolgt von einer täglichen Gabe eines Nasensprays [19]. Der pU stellt für die genannten 4 Wirkstoffe ausschließlich die jeweiligen (wirtschaftlichsten) Darreichungsformen dar, die die größten zeitlichen Abstände zwischen 2 Darreichungen (3- bzw. 6-Monats-Depot-Injektionen) aufweisen.

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 diagnosebezogenen Fallgruppe (DRG) M04B (Eingriffe am Hoden mit bestimmtem Eingriff bei Orchitis mit Abszess oder bösartiger Neubildung oder bestimmte Eingriffe am Hoden oder bestimmte Eingriffe an Urethra und Prostata bei bösartiger Neubildung) in Höhe von 3,8 Tagen [20]. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Verweildauer nicht spezifisch für die Orchiektomie beim mHSPC ist.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,7-18]. Dabei gelten für Degarelix und Relugolix die Angaben des pU je Folgejahr. Im 1. Behandlungsjahr liegt der Verbrauch aufgrund einer höheren Anfangsdosis höher [10,12].

Der Verbrauch von Docetaxel richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel [21] und die durchschnittlichen Körpermaße von Männern gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [22] zugrunde.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Darolutamid und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2025 wieder.

Für Apalutamid ist eine zweckmäßigere Alternative verfügbar (1-mal 240 mg statt 4-mal 60 mg-Tabletten pro Tag), die zu gleichen Arzneimittelkosten pro Jahr führt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Orchiektomie der DRG M04B basieren auf dem aktuellen Bundesbasisfallwert in Höhe von 4394,22 € [23] und dem tagesbezogenen Pflegeentgeltwert in Höhe von 250 € für das Jahr 2025 [24]. Es ist zu beachten, dass sich je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen und anderer patientenindividueller Kriterien unterschiedliche Schweregrade der DRG innerhalb der Basis-DRG ergeben können, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und folglich zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen. In Abhängigkeit von der konkreten Verweildauer (siehe Abschnitt II 2.1) können im Fall der mHSPC die Pflegeentgelte auch variieren.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt für die Wirkstoffe Apalutamid, Buserelin, Darolutamid, Degarelix, Goserelin, Enzalutamid, Leuprorelin, Relugolix und Triptorelin korrekt an, dass den Fachinformationen [1,9-13,16-18] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

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 [7] bzw. augenärztliche Kontrollen in 3-monatigen Abständen [14]) an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für Docetaxel für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [25]. Für Docetaxel fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. für Blutbildkontrollen und die 1-stündigen 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 Kombination 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 und Relugolix höher liegen als vom pU angegeben.

Die Kosten der Orchiektomie können (z. B. je nach Komplexitätsgrad des Falles) abweichen.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten für Docetaxel für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel [25].

## 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Darolutamid + ADT <sup>b</sup>	erwachsene Patienten mit mHSPC	45 945,94 + 1284,16 <sup>c</sup> –4583,59 <sup>d</sup>	0	0	47 230,10–50 529,53	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 und Relugolix höher liegen als vom pU angegeben. Die Kosten der Orchiektomie können (z. B. je nach Komplexitätsgrad des Falles) abweichen. Für Docetaxel, Predniso(lo)n und Abirateronacetat fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben des pU zu den Kosten für Docetaxel für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Apalutamid + ADT <sup>b</sup>	erwachsene Patienten mit mHSPC	35 048,08 + 1284,16 <sup>c</sup> –4583,59 <sup>d</sup>	0	0	36 332,24–39 631,67	
Enzalutamid + ADT <sup>b</sup>		40 690,07 + 1284,16 <sup>c</sup> –4583,59 <sup>d</sup>	0	0	41 974,23–45 273,66	
Abirateronacetat + Prednisolon bzw. Prednison + ADT <sup>b</sup>	erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC	1825,13 + 48,65–53,07 + 1284,16 <sup>c</sup> –4583,59 <sup>d</sup>	0	0	3157,94–6461,79	
Darolutamid + Docetaxel ± Prednisolon bzw. Prednison + ADT <sup>b</sup>	erwachsene Männer mit mHSPC	45 945,94 + 2940,42 + 0–43,62 + 1284,16 <sup>c</sup> –4583,59 <sup>d</sup>	0	600	50 770,52–54 113,57	

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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für die konventionelle ADT zieht der pU die Monotherapien Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Degarelix und Relugolix sowie eine Orchiektomie heran.</p> <p>c. Die untere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zu Leuprorelin.</p> <p>d. Die obere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zur Orchiektomie.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU benennt keine konkreten Versorgungsanteile für Darolutamid in Kombination mit einer ADT. Er erläutert, dass derzeit nicht davon auszugehen sei, dass Kontraindikationen und Therapieabbrüche einen wesentlichen Einfluss auf Versorgungsanteile haben werden. Des Weiteren verweist der pU auf Aspekte, die Einfluss auf Patientenpräferenzen haben können. Er geht davon aus, dass für die Kombination Darolutamid in Kombination mit ADT in der deutschen Versorgung vorrangig jene Patienten infrage kommen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind.

## **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen**

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

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

1. Bayer. Fachinformation NUBEQA 300 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 05.08.2025]. 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: 20.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-532\\_BAnz.pdf](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: 20.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_D-691\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6173/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Darolutamid\\_D-928\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6173/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_BAnz.pdf).
5. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 30.09.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-20\\_apalutamid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-20_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
7. Mylan Pharmaceuticals. Fachinformation Abirateron Mylan 1000 mg Filmtabletten. 12.2024.
8. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2023 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

9. Janssen-Cilag International. Fachinformation Erleada 60 mg Filmtabletten. 01.2025.
10. Ferring Arzneimittel. Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 03.2022.
11. Ratiopharm. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. 05.2025.
12. Accord Healthcare. Fachinformation Orgovyx 120 mg Filmtabletten. 10.2024.
13. Ipsen Pharma. Fachinformation Pamorelin LA 22,5 mg. 01.2025.
14. Zentiva Pharma. Fachinformation Predni H Tablinen® 5 mg Tabletten. 07.2022.
15. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednison acis 5 mg Tabletten. 03.2022.
16. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat. 03.2020.
17. Astellas Pharma Europe. Fachinformation Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten. 01.2025.
18. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 10,8 mg Implantat. 03.2024.
19. Cheplapharm Arzneimittel. Fachinformation Profact pro injectione/ Profact nasal, Stand der Information: August [online]. 08.2021 [Zugriff: 20.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2025., Stand: 14. Oktober [online]. 2024 [Zugriff: 19.06.2025]. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2025/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-2025>.
21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
22. Statistisches Bundesamt-Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Männer, Stand 27. März [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>.
23. G. K. V. Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW) [online]. 2025 [Zugriff: 19.06.2025]. URL: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp>.
24. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz BfJ. Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (Krankenhausentgeltgesetz - KHEntgG) [online]. 2025 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/khentgg/BJNR142200002.html>.



25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025].

URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-)

[01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37.EV.pdf.](#)