

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid im Vergleich mit abwartendem Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon	

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

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

#### Ergebnisse

In die Nutzenbewertung wird die Studie ARAMIS eingeschlossen.

### ***Studiendesign und Datenschnitte***

Die Studie ARAMIS ist eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Darolutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit ADT und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem Hochrisiko-nmCRPC. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich vor Randomisierung entweder einer bilateralen Orchiektomie unterzogen haben oder zusätzlich zur Studienmedikation die medikamentöse ADT mittels Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten beibehalten.

Insgesamt wurden 1509 Patienten auf beide Studienarme randomisiert (Darolutamid + ADT: N = 955; Placebo + ADT: N = 554). Die Behandlung mit Darolutamid + ADT erfolgt nach den Vorgaben der Fachinformation.

Die doppelblinde Behandlung erfolgte in der Studie bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder inakzeptablen Toxizität. Nach der doppelblinden Phase konnten Patienten aus dem Darolutamid + ADT-Arm optional die Behandlung mit Darolutamid + ADT unverblindet fortführen bzw. von Placebo + ADT auf eine unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT wechseln. Die primär geplante Auswertung der Studie erfolgte mit dem 1. Datenschnitt zum Ende der doppelblinden Phase.

Primärer Endpunkt der Studie ist das metastasenfreie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben und Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Die Studie ARAMIS ist noch laufend. Für die Bewertung liegen Ergebnisse zu folgenden Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (03.09.2018): geplante primäre Auswertung nach dem Auftreten von 385 Ereignissen im primären Endpunkt MFS.
- 2. Datenschnitt (15.11.2019): geplante finale Auswertung für alle Endpunkte nach dem Auftreten von 240 Todesfällen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle Endpunkte abgesehen vom Endpunkt Gesamtmortalität der 1. Datenschnitt herangezogen. Dies ist darin begründet, dass die Nachbeobachtung in der Studie ARAMIS für alle Endpunkte, außer den Endpunkt Gesamtüberleben, systematisch, zum Teil aus mehreren Gründen, verkürzt ist. Gemäß Studienplanung ist die Nachbeobachtung von verschiedenen Faktoren abhängig: ob die Patienten vor Metastasierung der Erkrankung die Therapie abbrechen und eine gemäß Studienplanung verbotene Folgetherapie erhalten, ob sie während der verblindeten Phase mit Placebo + ADT behandelt wurden, ob die Patienten in der unverblindeten Phase Darolutamid + ADT erhalten.

Da nur für den Endpunkt Gesamtüberleben alle Patienten systematisch nachbeobachtet werden, werden für diesen Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung beide Datenschnitte in der Gesamtschau herangezogen. Für alle weiteren Endpunkte sind die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund von unsystematischer Nachbeobachtung nicht verwertbar.

Hinzu kommen für die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt weitere Faktoren: für den 2. Datenschnitt liegen nicht für alle eingeschlossenen Endpunkte Auswertungen vor; die Studie wurde nach dem 1. Datenschnitt entblindet, und es gibt einen hohen Anteil an Patienten mit anschließendem Therapiewechsel von Placebo + ADT auf Darolutamid + ADT (dabei bleibt unklar, wie sich der hohe Anteil an Patienten mit Therapiewechsel auf die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt auswirkt); bereits zum 1. Datenschnitt hat ein großer Anteil an Patienten die Therapie abgebrochen mit einem großen Unterschied zwischen den Studienarmen, für den 2. Datenschnitt fehlen entsprechende Angaben.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für den 1. Datenschnitt als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse des 2. Datenschnitts ergibt sich aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die nach der doppelblinden Behandlungsphase von Placebo auf eine unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT wechselten, ein hohes Verzerrungspotenzial. In der vorliegenden Datensituation ist allerdings eher von einer Unterschätzung des Behandlungseffekts zum 2. Datenschnitt nach dem Behandlungswechsel von der Vergleichstherapie auf die Intervention auszugehen (siehe unten). Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich daher insgesamt eine hohe Ergebnissicherheit.

Für alle weiteren Endpunkte abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch bewertet.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen sowohl zum 1. als auch zum 2. Datenschnitt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich mit Placebo + ADT. Der geschätzte Behandlungseffekt zum 2. Datenschnitt liegt in vergleichbarer Größenordnung. In der vorliegenden Situation ist eher von einer Unterschätzung des geschätzten Behandlungseffekts im 2. Datenschnitt nach dem Behandlungswechsel von Placebo + ADT auf Darolutamid + ADT auszugehen. Insgesamt ist für den Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. In der Gesamtschau ergibt sich daraus für den Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Datensituation ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT.

## **Morbidität**

### *Symptomatische skelettale Ereignisse*

Beim Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Auswertungen zu den einzelnen Teilkomponenten liegen nicht vor.

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich mit Placebo + ADT. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der fehlenden Auswertungen zu den Teilkomponenten ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT.

### *Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren*

Für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich mit Placebo + ADT. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT.

### *Schmerzprogression (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)*

Für den Endpunkt Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie) zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich mit Placebo + ADT. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt Schmerzprogression ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT.

### *Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF, Items 9a–g)*

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF, Items 9a–g) zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich mit Placebo + ADT. Angaben zur standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g liegen nicht vor, eigene Berechnungen sind aufgrund fehlender Angaben nicht möglich. Damit ist eine Einschätzung der Relevanz des Effekts nicht möglich. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT.

### *Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich mit Placebo + ADT. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht

vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT. Die Auswertungen beziehen sich im Gegensatz zu den Auswertungen zu den weiteren Endpunkten (abgesehen von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) auf einen deutlich kürzeren Beobachtungszeitraum (16 Wochen).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verslechterung des FACT-P-Gesamtscores) zeigt sich auf Basis der Responderanalysen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich mit Placebo + ADT. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT. Die Auswertungen beziehen sich im Gegensatz zu den Auswertungen zu den weiteren Endpunkten (abgesehen vom Endpunkt Gesundheitszustand) auf einen deutlich kürzeren Beobachtungszeitraum (16 Wochen).

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich für erwachsene Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, ausschließlich positive Effekte von Darolutamid + ADT im Vergleich mit abwartendem Vorgehen + ADT. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zudem zeigen sich sowohl bei schwerwiegenden / schweren Symptomen / Folgekomplikationen als auch bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich oder erheblich. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit geringem Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT.

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

Tabelle 3: Darolutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen <sup>b</sup>	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT <sup>c</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie ARAMIS wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS $\geq 2$ übertragen werden können. c. operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon		

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