



IQWiG-Berichte – Nr. 953

Darolutamid (Prostatakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-43
Version: 1.0
Stand: 30.07.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.04.2020

Interne Auftragsnummer

A20-43

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kirsten Janke
- Christiane Balg
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger

Schlagwörter: Darolutamid, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, NCT02200614, Nutzenbewertung

Keywords: Darolutamide, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT02200614

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	26
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	26
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	28
2.4.3 Ergebnisse	30
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	40
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	41
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	41
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	43
3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	46
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	46
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	46
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	46
3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation	46
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	47
3.2.1 Behandlungsdauer	47
3.2.2 Verbrauch	47
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	48
3.2.6	Versorgungsanteile	48
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	48
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	49
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	49
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	50
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
5	Literatur	53
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....		56
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		65
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid	3
Tabelle 3: Darolutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	20
Tabelle 10: Angaben zu Patienten mit Therapieabbruch bis zum 1. Datenschnitt (03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	22
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	23
Tabelle 12: Angaben zu Folgetherapien zum 1. Datenschnitt (03.09.2018) (zytotoxische Chemotherapie oder antineoplastische Therapie zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	24
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	25
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	27
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	29
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	31
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	33
Tabelle 18: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	34
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	42
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Darolutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT	44
Tabelle 21: Darolutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45

Tabelle 22: Darolutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	49
Tabelle 23: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	50
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient.....	50
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	66
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	69
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	70
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	56
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (2. Datenschnitt: 15.11.2019) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für symptomatische skelettale Ereignisse (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	58
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	59
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie; 1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	60
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzprogression (BPI-SF Item 3; 1. Datenschnitt: 03.09.2018), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	61
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	62
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; 1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	63
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-PR25	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate25
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MFS	Metastasis-free Survival (metastasenfreies Überleben)
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
nmCRPC	Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
PSA	Prostate-specific Antigen (prostata-spezifisches Antigen)
PSADT	PSA Doubling Time (PSA-Verdopplungszeit)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Darolutamid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2020 übermittelt.

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

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA

veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen 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 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 ^a
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 ^b
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 ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen ^b	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^c	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 ≥ 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.

2.2 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 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 ^b
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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Darolutamid (Stand zum 02.03.2020)
- bibliografische Recherche zu Darolutamid (letzte Suche am 24.02.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Darolutamid (letzte Suche am 21.02.2020)
- Suche auf der Website des G-BA zu Darolutamid (letzte Suche am 21.02.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Darolutamid (letzte Suche am 07.05.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ARAMIS	ja	ja	nein	nein ^c	ja [2-6]	ja [7,8]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. ADT: Androgendeprivationstherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ARAMIS	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem ^b Prostatakarzinom, mit hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen (PSADT ≤ 10 Monate ^c)	Darolutamid + ADT (N = 955) Placebo + ADT (N = 554)	Screening: bis zu 28 Tage doppelblinde Behandlung: bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder inakzeptablen Toxizität ^d Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	409 Studienzentren in 36 Ländern weltweit ^f 09/2014–laufend 1. Datenschnitt: 03.09.2018 (primäre Analyse) 2. Datenschnitt: 15.11.2019	primär: metastasenfrees Überleben sekundär: Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<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. definiert über während der kontinuierlichen ADT-Gabe ansteigende PSA-Werte zu 3 Zeitpunkten mit mindestens 1-wöchigem Abstand (bei Vorbehandlung mit Antiandrogenen letzter PSA-Wert ≥ 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung); zudem musste das Serumtestosteron unter Therapie mit GnRH-Agonisten / -Antagonisten oder nach beidseitiger Kastration auf Kastrationslevel liegen (< 1,7 nmol/l [50 ng/dl]).</p> <p>c. zusätzlich musste ein PSA-Wert ≥ 2 ng/ml zum Zeitpunkt des Screenings vorliegen</p> <p>d. Im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase (nach Erreichen von 385 Ereignissen im primären Endpunkt) können Patienten aus beiden Studienarmen optional bis Studienende (geplant 30.06.2021) unverblindet mit Darolutamid behandelt werden.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Weißrussland</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
ARAMIS	Darolutamid 600 mg 2-mal täglich, oral + ADT ^a	Placebo, 2-mal täglich, oral + ADT ^a
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiandrogene der 2. Generation (z. B. Enzalutamid) ▪ CYP17-Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat) ▪ oral verabreichtes Ketoconazol^b ▪ Östrogene oder 5-Alpha-Reduktasehemmer (z. B. Finasterid)^c ▪ Antiandrogene der 1. Generation (z. B. Bicalutamid)^d ▪ Chemotherapie oder Immuntherapie des Prostatakarzinoms^e ▪ langfristiger Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden > 10 mg Prednisonäquivalent/Tag^c ▪ Strahlentherapie^f ▪ Behandlung mit knochenerhaltenden Substanzen (z. B. Denosumab) zur Vermeidung von skelettbezogenen Ereignissen^f ▪ große chirurgische Eingriffe^c <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>nicht empfohlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate und starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin)^g <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kurzzeitiger Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden > 10 mg Prednisonäquivalent/Tag für bis zu 28 Tage ▪ Behandlung mit knochenerhaltenden Substanzen (z. B. Denosumab) zur Therapie von Osteoporose in stabiler Dosierung 		
<p>a. chirurgische Kastration oder kontinuierliche Behandlung mit GnRH-Agonisten oder -Antagonisten während der Studie; Testosteronspiegel auf Kastrationslevel (< 1,7 nmol/l [50 ng/dl])</p> <p>b. Vorbehandlung mit einer Dauer von weniger als 28 Tagen erlaubt</p> <p>c. nicht erlaubt innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung und während der Behandlung mit der Studienmedikation</p> <p>d. nicht erlaubt innerhalb von mindestens 28 Tagen vor Screening und während der Behandlung mit der Studienmedikation</p> <p>e. ausgenommen: mehr als 2 Jahre vor Randomisierung abgeschlossene adjuvante / neoadjuvante Behandlung</p> <p>f. nicht erlaubt innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung und während der Behandlung mit der Studienmedikation</p> <p>g. Mit dem Protokoll-Amendment 4 vom 06. Juli 2019 wurde die Empfehlung moderate CYP3A4-Induktoren zu vermeiden aufgehoben.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP: Cytochrom P450; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Studiendesign

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.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit einem Hochrisiko-nmCRPC eingeschlossen. Das Vorliegen eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms wurde dabei definiert über eine Prostata-spezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit (PSADT) von ≤ 10 Monaten. Zudem musste ein PSA-Wert ≥ 2 ng/ml zum Zeitpunkt des Screenings vorliegen. Patienten mit einer metastasierten Erkrankung in der Vorgeschichte zu jeglichem Zeitpunkt oder mit nachweisbaren Metastasen gemäß verblindeter zentraler Bewertung innerhalb von 42 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung waren von der Studie ausgeschlossen. Erlaubt war bei Studieneinschluss jedoch das Vorliegen von Beckenlymphknoten < 2 cm entlang der kurzen Achse unterhalb der Aortenbifurkation. Patienten mit symptomatischen lokoregionären Beschwerden, die eine medizinische Intervention erforderten (wie z. B. eine moderate oder starke Harnwegsobstruktion oder Hydronephrose aufgrund des Prostatakarzinoms), waren ausgeschlossen. Die Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 haben.

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. Im Falle der medikamentösen Kastration musste der Testosteronspiegel unter 50 ng/dl liegen.

Insgesamt wurden 1509 Patienten eingeschlossen und stratifiziert nach der Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zu Studienbeginn (ja / nein) und der PSADT (≤ 6 Monate / > 6 Monate), in einem Verhältnis von 2:1, in die beiden Studienarme Darolutamid + ADT (N = 955) und Placebo + ADT (N = 554) randomisiert.

Die Behandlung mit Darolutamid + ADT erfolgt nach den Vorgaben der Fachinformation [9].

Die doppelblinde Behandlung erfolgte in der Studie bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder inakzeptablen Toxizität. Nach der doppelblinden Phase konnten Patienten unter Studienmedikation optional die Behandlung mit Darolutamid + ADT unverblindet fortführen bzw. von Placebo + ADT auf eine unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT wechseln. Patienten, die keine unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT wählten, absolvierten zum Zeitpunkt der Entblindung ihre Visite zum Behandlungsende und werden anschließend gemäß Studienplanung nachbeobachtet (siehe hierzu Tabelle 8). 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).

Datenschnitte

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

- 1. Datenschnitt (03.09.2018):

Die geplante primäre Auswertung sollte für alle Endpunkte nach dem Auftreten von 385 Ereignissen im primären Endpunkt MFS stattfinden. Tatsächlich erfolgte der Datenschnitt allerdings nach 437 Ereignissen für MFS. Nach Angaben des pU laut Bewertungsbericht der U. S. Food and Drug Administration (FDA) geht die Abweichung auf eine Verzögerung bei der Bestätigung des Protokoll-Amendments 3 vom 26.02.2018 zurück [10]. In diesem Amendment wurde die Fallzahlberechnung auf Basis von Ergebnissen aus Studien zu Enzalutamid und Apalutamid angepasst. Aufgrund der neuen Kalkulation wurde die Anzahl der Ereignisse im primären Endpunkt für den 1. Datenschnitt von 572 auf 385 reduziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergibt sich daraus keine Konsequenz.

- 2. Datenschnitt (15.11.2019):

Die Auswertung zum 2. Datenschnitt war als finale Auswertung für alle Endpunkte nach dem Auftreten von 240 Todesfällen geplant.

Weitere Auswertungen bis zum Studienende (geplant: 30.06.2021) sind gemäß Studienplanung nicht definiert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle eingeschlossenen Endpunkte der 1. Datenschnitt herangezogen. Ergebnisse auf Basis des 2. Datenschnitts sind ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbar, sodass für diesen Endpunkt beide Datenschnitte berücksichtigt und in der Gesamtschau interpretiert werden. Für Auswertungen auf Basis des 2. Datenschnitts liegen mehrere Probleme vor:

- Für alle Endpunkte, abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben, ist die Nachbeobachtung gemäß Planung in der Studie ARAMIS systematisch, zum Teil aus mehreren Gründen, verkürzt. Ein Grund, der zur systematischen Verkürzung der Beobachtungsdauer für alle Endpunkte führt, ist, dass die Beobachtung nur bis zur letzten Gabe der Studienmedikation geplant ist, wenn die Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation vor bestätigter Metastasierung beenden und eine gemäß Studienplanung verbotene Folgetherapie erhalten (siehe Tabelle 8). Dies trifft für den 1. Datenschnitt für 4,4 % der Patienten im Interventionsarm und 16,2 % der Patienten im Vergleichsarm zu (siehe Tabelle 10). Für den 2. Datenschnitt liegen keine entsprechenden Angaben vor. Dadurch ist der Einfluss dieser unsystematischen Nachbeobachtung auf die Ergebnisse für den 2. Datenschnitt nicht beurteilbar.
- Für einige der eingeschlossenen Endpunkte gibt es darüber hinaus weitere Gründe, die zur unsystematischen Nachbeobachtung nach dem Ende der doppelblinden Behandlung

führen. So ist gemäß Studienplanung die Nachbeobachtung zusätzlich auch davon abhängig, ob die Patienten während der verblindeten Phase mit Placebo + ADT behandelt wurden oder ob sie in der unverblindeten Phase Darolutamid + ADT erhalten. Hierzu bleibt für beide Datenschnitte unklar, wie viele Patienten von der unsystematischen Nachbeobachtung betroffen sind.

Eine detailliertere Beschreibung zur geplanten und tatsächlichen Nachbeobachtung in der Studie findet sich weiter unten im vorliegenden Abschnitt unter „Behandlungsdauer und Nachbeobachtung“ und „Nachbeobachtung“.

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 (30,7 % der insgesamt in den Placebo + ADT-Arm randomisierten Patienten, siehe Tabelle 9). Es 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 (35,5 % im Darolutamid + ADT-Arm vs. 63,9 % im Placebo + ADT-Arm, siehe Tabelle 9). Für den 2. Datenschnitt liegen keine Angaben zum Anteil der Patienten mit Therapieabbruch vor.

Das Vorgehen in der vorliegenden Nutzenbewertung, bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben, die Ergebnisse auf Basis des 2. Datenschnitts nicht heranzuziehen, stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der ebenfalls den 1. Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Allerdings stellt der pU auch Ergebnisse des 2. Datenschnitts dar. Das Vorgehen, für den Endpunkt Gesamtmortalität beide Datenschnitte für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen, entspricht dem Vorgehen des pU.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT bestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das abwartende Vorgehen operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die Diagnostik der Krankheitsprogression umfasst. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie [11] soll in der Nachsorge die Anwendung von Bildgebung nicht routinemäßig erfolgen und dem Patienten nicht erforderliche Untersuchungen erspart bleiben. Die Indikation zur Anwendung von Bildgebung soll gezielt mit einer konkreten Fragestellung vorgenommen werden und nur dann zur Anwendung kommen, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind. Als Indikationen zur Bildgebung werden z. B.

Änderungen des klinischen Zustands (Symptomzunahme, Änderung des Allgemeinzustands), die unter Umständen weitere Behandlungen erfordern können, genannt.

In der Studie ARAMIS finden für die Patienten beider Behandlungsarme regelmäßige Visiten im Abstand von 16 Wochen statt. Bei diesen Visiten werden die Patienten unter anderem radiografisch auf Metastasen mittels Computertomografie und Knochenaufnahmen (Knochenscan) untersucht. Solch eine regelmäßige radiografische Untersuchung ist laut S3-Leitlinie nicht vorgesehen, jedoch finden die Untersuchungen in der Studie mit 16 Wochen in recht großen Abständen statt. Im Falle des Verdachts auf Krankheitsprogression können bereits früher radiografische Untersuchungen vorgenommen werden. Darüber hinaus finden regelmäßig weitere Untersuchungen statt, für einen Teil der Endpunkte und Patienten auch über das Therapieende hinaus beispielsweise zur Entwicklung von symptomatischen skelettalen Ereignissen oder zur Schmerzprogression.

Insgesamt wird das diagnostische Vorgehen in der Studie ARAMIS, trotz der oben beschriebenen Abweichung von der Empfehlung der S3-Leitlinie, als angemessen angesehen und in Verbindung mit der Weitergabe der ADT in der Studie von einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT) ausgegangen.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ARAMIS	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
symptomatische skelettale Ereignisse	bis zum Tod oder Studienende ^a
prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren	bis zum Tod oder Studienende ^a
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)	bis zum Tod oder Studienende ^a
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g)	bis zum Tod oder Studienende ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ für Patienten, des Darolutamid + ADT-Arms, die Darolutamid + ADT in der unverblindeten Behandlungsphase fortführen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bis 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation in der unverblindeten Phase ▪ für alle übrigen Patienten^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine Nachbeobachtung geplant (letzte Erhebung zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-P ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ für Patienten, des Darolutamid + ADT-Arms, die Darolutamid + ADT in der unverblindeten Behandlungsphase fortführen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bis 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation in der unverblindeten Phase ▪ für alle übrigen Patienten^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine Nachbeobachtung geplant (letzte Erhebung zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase)
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ für Patienten, die in der unverblindeten Behandlungsphase Darolutamid + ADT erhalten^c: <ul style="list-style-type: none"> ▫ bis 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation in der unverblindeten Phase ▪ für alle übrigen Patienten^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine systematische Nachbeobachtung geplant (letzte Erhebung aller UEs zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase)^d

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
a. Für Patienten mit gemäß Studienplanung verbotener Folgetherapie vor bestätigter Metastasierung erfolgt keine Nachbeobachtung.	
b. Die prostatakarzinomspezifische Subskala wird bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet, sofern Patienten keine gemäß Studienplanung verbotene Folgetherapie vor bestätigter Metastasierung erhalten.	
c. Darin sind auch Patienten enthalten, die in der doppelblinden Behandlungsphase mit Placebo + ADT behandelt wurden und anschließend auf eine unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT gewechselt haben.	
d. Nach der Visite zum Behandlungsende werden nur UEs erfasst, die als assoziiert mit der Studienmedikation oder Studienprozeduren eingeschätzt werden.	
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie ARAMIS wird nur der Endpunkt Gesamtüberleben für alle Patienten bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet. Für alle weiteren eingeschlossenen Endpunkte sind die Beobachtungszeiten, zum Teil aus mehreren Gründen, systematisch verkürzt.

Für alle Endpunkte, abgesehen vom Endpunkt Gesamtüberleben, werden Patienten nicht nachbeobachtet, wenn sie die Behandlung mit der Studienmedikation vor bestätigter Metastasierung beenden und eine gemäß Studienplanung verbotene Folgetherapie erhalten (darunter z. B. Immuntherapien, zytotoxische Chemotherapien sowie weitere systemische antineoplastische Therapien).

Darüber hinaus werden für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]), mit Ausnahme der prostatakarzinomspezifischen Subskala, Patienten nur bis zum Ende der doppelblinden Behandlung beobachtet. Patienten aus dem Interventionsarm, die anschließend unverblindet mit Darolutamid + ADT behandelt werden, werden auch danach weiter beobachtet. Dies allerdings wiederum nur bis 28 Tage nach der letzten Gabe von unverblindetem Darolutamid + ADT. Patienten, die von Placebo + ADT auf eine unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT wechseln, sind von der Nachbeobachtung im Anschluss an die doppelblinde Behandlungsphase ausgenommen.

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden alle Patienten ebenfalls nur bis zum Ende der doppelblinden Behandlung systematisch beobachtet. Patienten, die danach entweder aus dem Interventions- oder Kontrollarm auf die unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT wechseln, werden weiter beobachtet (allerdings auch nur bis 28 Tage nach der letzten Gabe von unverblindetem Darolutamid + ADT). Alle Patienten, die im Anschluss an die doppelblinde Behandlung keine unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT erhalten,

sind von einer systematischen Nachbeobachtung ausgenommen. So werden nur selektiv Ereignisse erhoben, die als assoziiert mit der Studienmedikation oder Studienprozeduren eingeschätzt werden.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind damit systematisch verkürzt. 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 – für alle Patienten über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Darolutamid + ADT N = 955	Placebo + ADT N = 554
ARAMIS		
Alter [Jahre], MW (SD)	74 (8)	73 (8)
Gleason-Score bei Diagnose, n (%)		
< 7	217 (22,7)	142 (25,6)
≥ 7	711 (74,5)	395 (71,3)
unbekannt	27 (2,8)	17 (3,1)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Min; Max]	7,2 [0,0; 28,0]	7,0 [0,0; 29,0]
PSA-Verdopplungszeit, n (%)		
≤ 6 Monate	667 (69,8)	371 (67,0)
> 6 Monate	288 (30,2)	183 (33,0)
ECOG-PS, n (%)		
0	650 (68,1)	391 (70,6)
1	305 (31,9)	163 (29,4)
regionäre Lymphknotenklassifikation zu Studienbeginn (N-Klassifikation), n (%)		
N0	524 (54,9)	286 (51,6)
N1	87 (9,1)	62 (11,2)
NX	319 (33,4)	193 (34,8)
unbekannt	25 (2,6)	13 (2,3)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)		
1	177 (18,5)	103 (18,6)
≥ 2	727 (76,1)	420 (75,8)
unbekannt	51 (5,3)	31 (5,6)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zu Studienbeginn, n (%)		
ja	36 (3,8)	28 (5,1)
nein	919 (96,2)	526 (94,9)
Initialtherapie des Prostatakarzinoms, n (%)		
chemische Kastration	403 (42,2)	252 (45,4)
Prostatektomie	239 (25,0)	134 (24,2)
Radiotherapie	177 (18,5)	89 (16,1)
Orchiektomie	91 (9,5)	50 (9,0)
aktive Überwachung	12 (1,3)	7 (1,3)
andere	32 (3,4)	22 (4,0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Darolutamid + ADT N = 955	Placebo + ADT N = 554
Region, n (%)		
Europa	621 (65,0)	346 (62,5)
Nordamerika	108 (11,3)	76 (13,7)
Asien-Pazifik	119 (12,5)	67 (12,1)
Rest der Welt	107 (11,2)	65 (11,7)
Therapieabbruch bis 1. Datenschnitt ^a , n (%)	339 (35,5)	354 (63,9)
Therapiewechsel nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase, n (%)	-	170 (30,7)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. k. A. zum 2. Datenschnitt		
ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patienten sind im Mittel etwa 74 Jahre alt und ca. 64 % der Patienten kommen aus Europa. Das Prostatakarzinom wurde im Median ca. 7 Jahre vor Randomisierung diagnostiziert. Ein Lymphknotenbefall zu Studienbeginn wurde bei etwa 10 % der Patienten festgestellt. Die Androgendeprivation erfolgte nur bei einem geringen Anteil der Patienten (ca. 9 %) durch eine vorangegangene Orchiektomie. Der Großteil der Patienten (etwa 75 %) hatte vor Studienbeginn ≥ 2 vorherige Hormontherapien erhalten.

In der Studie gibt es einen hohen Anteil an Patienten mit Therapieabbruch, wobei zum 1. Datenschnitt deutlich mehr Patienten im Placebo + ADT-Arm abgebrochen haben als im Darolutamid + ADT-Arm (ca. 28 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Studienarmen). Darüber hinaus wechselte der Großteil der Patienten, die zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts noch Placebo + ADT als Studienmedikation erhielten, auf eine unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT (170 von 200 Patienten; insgesamt 30,7 % der in den Placebo + ADT-Arm randomisierten Patienten). Für den 2. Datenschnitt liegen keine Angaben zu den Anteilen an Patienten mit Therapieabbruch vor. Angaben zum Anteil der Patienten mit Studienabbruch liegen nicht vor.

Tabelle 10 fasst weitere Angaben zu Patienten mit Therapieabbruch bis zum 1. Datenschnitt zusammen.

Tabelle 10: Angaben zu Patienten mit Therapieabbruch bis zum 1. Datenschnitt (03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Charakteristika Kategorie	Darolutamid + ADT N = 955	Placebo + ADT N = 554
ARAMIS		
Therapieabbruch insgesamt, n (%)	339 (35,5)	354 (63,9)
unerwünschtes Ereignis	86 (9,0)	47 (8,5)
bestätigte Metastasierung ^a	112 (11,7)	129 (23,3)
Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes	54 (5,7)	91 (16,4)
persönliche Gründe	68 (7,1)	78 (14,1)
Protokollverletzung	13 (1,4)	7 (1,3)
andere Gründe	6 (0,6)	2 (0,4)
Patienten mit Therapieabbruch ohne Metastasen insgesamt, n (%)	188 (19,7)	175 (31,6)
erhöhter PSA-Wert, n (%)	88 (9,2)	136 (24,5)
verbotene Folgetherapie vor Metastasierung, n (%)	42 (4,4) ^b	90 (16,2) ^b
<p>a. Diskrepanz zu Patienten mit Metastasierung, die im primären Endpunkt der Studie erfasst wurden: Darolutamid + ADT: 188 (18,8 %) und Placebo + ADT: 197 (35,6 %). Im Bewertungsbericht der FDA [10] werden folgende mögliche Gründe für die Diskrepanz aufgeführt: Metastasierung (≥ 1 Woche) nach Therapieabbruch aus anderen Gründen, weitere Behandlung nach Metastasierung (≥ 1 Woche) mit anschließendem Therapieabbruch aus anderen Gründen, Zensurierung in der Analyse zum primären Endpunkt vor Therapieabbruch wegen Metastasierung.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; FDA: U. S. Food and Drug Administration; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Aus Angaben zu den Gründen für den Therapieabbruch geht hervor, dass sich die hohen Abbruchraten und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nur zum Teil direkt auf eine Krankheitsprogression zurückführen lassen mit 11,7 % der Patienten mit bestätigter Metastasierung im Darolutamid + ADT-Arm und 23,3 % im Placebo + ADT-Arm. Neben der bestätigten Metastasierung zeigen sich auch hohe Abbruchraten und Unterschiede zwischen den Studienarmen für Therapieabbrüche, die nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes oder aus persönlichen Gründen vorgenommen wurden.

Da die Erhebung der PSA-Werte in der Studie für Patienten sowie Ärztinnen und Ärzte nicht verblindet ist, könnten die hohen Anteile und höheren Abbruchraten im Placebo + ADT-Arm zum Teil auf erhöhte PSA-Werte zurückgehen, die den Rückschluss auf eine Krankheitsprogression durch Patienten bzw. Ärztinnen und Ärzte nach sich ziehen. Dies ist nicht abschließend beurteilbar, da erhöhte PSA-Werte als Begründung für den Therapieabbruch in der Studie nicht erhoben werden. Allerdings geht aus Angaben zu Patienten mit Therapieabbruch ohne Metastasen zum 1. Datenschnitt hervor, dass ein großer Anteil dieser

Patienten ebenfalls einen erhöhten PSA-Wert hatte (9,2 % im Darolutamid + ADT-Arm und 24,5 % im Placebo + ADT-Arm).

Die differenziell unterschiedlichen Abbruchraten zwischen den Studienarmen werden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Nachbeobachtung

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte sofern verfügbar.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Darolutamid + ADT N = 955	Placebo + ADT N = 554	Darolutamid + ADT N = 955	Placebo + ADT N = 554
ARAMIS	1. Datenschnitt (03.09.2018)		2. Datenschnitt (15.11.2019)	
Behandlungsdauer [Monate]				
Median [Min; Max]	14,8 [0; 44,3]	11,0 [0,1; 40,5]	18,5 [0; 48,0] ^a	11,6 [0; 45,0] ^a
Mittelwert (SD)	16,8 (9,5)	12,3 (8,3)	19,9 (10,5)	13,5 (9,1)
Beobachtungsdauer [Monate] ^b				
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Zum 2. Datenschnitt liegen in Modul 4 A diskrepante Daten zur medianen Behandlungsdauer [Monate] vor: in Abschnitt 4.4 ist sie mit 25,8 [0; 59] im Darolutamid + ADT-Arm vs. 11,0 [1; 12] im Placebo + ADT-Arm angegeben. b. In der Publikation von Fizazi et al. [7] wird zum 1. Datenschnitt die mediane Gesamt-Beobachtungsdauer mit 17,9 Monaten angegeben. ADT: Androgendeprivationstherapie; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung				

Die mediane Behandlungsdauer ist im Interventionsarm der Studie ARAMIS für beide Datenschnitte deutlich länger als im Vergleichsarm. Der Unterschied der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen ist vermutlich überwiegend auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten zurückzuführen (zum 1. Datenschnitt: 35,5 % im Darolutamid + ADT-Arm vs. 63,9 % im Placebo + ADT-Arm, zum 2. Datenschnitt liegen keine Angaben vor).

Zum 1. Datenschnitt betrug die mediane Beobachtungsdauer für beide Studienarme zusammengefasst 17,9 Monate. Separate Angaben zur Beobachtungsdauer für die beiden Studienarme sowie Angaben zur Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte liegen nicht vor.

Für Endpunkte mit gemäß Studienplanung systematisch verkürzter Nachbeobachtung (siehe oben) ist aufgrund der Unterschiede in der Behandlungsdauer davon auszugehen, dass auch entsprechende Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vorliegen.

Es bleibt insgesamt unklar, wie viele Patienten von der oben beschriebenen unsystematischen Nachbeobachtung betroffen sind. Der pU legt dazu in Modul 4 A keine Angaben vor. Aus Angaben im Bewertungsbericht der FDA geht hervor, wie viele Patienten zum 1. Datenschnitt nach Therapieabbruch vor Metastasierung eine gemäß Studienplanung verbotene Folgetherapie erhalten hatten und aus diesem Grund nicht nachbeobachtet werden (4,4 % der Patienten im Interventionsarm und 16,2 % im Vergleichsarm, siehe Tabelle 10). Darüber hinaus haben gemäß Angaben im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [12] bis zum 1. Datenschnitt mit 18,2 % der Patienten im Darolutamid + ADT-Arm und 29,4 % im Placebo + ADT-Arm hohe Anteile an Patienten und mehr Patienten im Vergleichsarm die Follow-up-Phase der Studie abgebrochen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist von einer vollständigen Nachbeobachtung aller Patienten auszugehen, da gemäß Studienplanung zu den Datenschnitten jeweils eine separate Abfrage bei allen Patienten, die noch am Leben waren, vorgesehen war. Für alle anderen Endpunkte bleibt insgesamt unklar, in welcher Größenordnung die Unterschiede in der Nachbeobachtung zwischen den Studienarmen tatsächlich liegen. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Folgetherapien

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu Folgetherapien zum 1. Datenschnitt (03.09.2018) (zytotoxische Chemotherapie oder antineoplastische Therapie zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 955	Placebo + ADT N = 554
ARAMIS		
Gesamt, n (%)	100 (10,5)	130 (23,5)
Abirateron	13 (1,4 ^a)	23 (4,2 ^a)
Docetaxel	49 (5,1 ^a)	66 (11,9 ^a)
Enzalutamid	18 (1,9 ^a)	19 (3,4 ^a)
andere ^b	13 (1,4 ^a)	16 (2,9 ^a)
a. eigene Berechnung		
b. Enthält alle Wirkstoffe, die ≥ 2 % der Patienten mit Folgetherapien erhalten haben (Bicalutamid, Flutamid, Carboplatin, Cisplatin und Estramustin).		
ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gab es in der Studie ARAMIS für Patienten nach Metastasierung keine Einschränkungen. Informationen zu verabreichten Folgetherapien liegen für die Studie ausschließlich zu zytotoxischen Chemotherapien oder antineoplastischen Therapien vor, die für die Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms zugelassen sind. Insgesamt erhielten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 10,5 % der Patienten im Interventionsarm und 23,5 % der Patienten im Vergleichsarm eine solche Therapie. Die in der Studie dabei am häufigsten verabreichten Folgetherapien waren Docetaxel, Abirateron und Enzalutamid.

Nach Angaben im Bewertungsbericht der EMA [12] wurde ein großer Anteil der Patienten nach initialem Auftreten von Metastasen bis zur Bestätigung der Metastasierung weiter mit der Studienmedikation behandelt (17,6 % im Darolutamid + ADT-Arm und 33,9 % im Placebo + ADT-Arm), was gemäß Studienplanung nicht vorgesehen war. Dabei betrug die Zeitspanne der weiteren Behandlung mit der Studienmedikation zwischen 1 bis 337 Tagen. Der pU begründet diese Abweichung von der Studienplanung laut EMA damit, dass Rückfragen während des Prozesses der zentralisierten Bestätigung der Metastasierung und die Terminvergabe zur Information der Patienten zur Krankheitsprogression zum Teil zu Verzögerungen geführt haben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
ARAMIS	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a. Nach dem 1. Datenschnitt wurde die Studie entblindet.							
ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ARAMIS als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass 409 Studienzentren in 36 Ländern / Regionen in Nordamerika, Asien-Pazifik, Europa und der restlichen Welt Patienten in die Studie ARAMIS eingeschlossen haben.

Dabei führt er den Anteil der Patienten aus Europa (ca. 64 %) an, und, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten Kaukasier sind (ca. 79 %). Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten (74 Jahre) ist nach Angaben des pU mit dem im Jahr 2016 erhobenen mittleren Erkrankungsalter von Prostatakarzinompatienten in Deutschland (72 Jahre) vergleichbar. Somit ist laut pU davon auszugehen, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - symptomatische skelettale Ereignisse
 - prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren
 - Schmerzprogression (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)
 - Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g)
 - Gesundheitszustand (gemessen anhand der VAS des EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des FACT-P-Gesamtscores
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatische skelettale Ereignisse	Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren	Schmerzprogression (BPI-SF, Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF, Items 9a–g)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs
ARAMIS (1. Datenschnitt)	ja ^b	ja	ja	ja	ja	ja ^c	ja ^c	ja	ja	ja	nein ^d
<p>a. Neben unter der Behandlung aufgetretenen UEs sind auch UEs enthalten, die ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind.</p> <p>b. Für den Endpunkt wird zusätzlich der 2. Datenschnitt vom 15.11.2019 herangezogen.</p> <p>c. keine verwertbaren Auswertungen zum 1. Datenschnitt vorhanden; Für die Nutzenbewertung werden Auswertungen zu Woche 16 herangezogen, siehe Abschnitt 2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>d. keine verwertbaren Auswertungen für die Auswahl spezifischer UEs vorhanden; Der pU legt nicht für alle Kategorien zu UEs Auswertungen zu SOCs und PTs gemäß der erforderlichen Schwellenwerte vor. Außerdem liegen unzureichende Informationen zur Operationalisierung von in der Studie präspezifizierten UEs von besonderem Interesse bzw. SMQ vor.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

- Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zum European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate25 (EORTC QLQ-PR25) vor. Dieser Fragebogen wird in der Studie ARAMIS im Studienverlauf alle 16 Wochen erhoben. Laut den Autoren des EORTC QLQ-PR25, ist dieser allerdings nur valide in Kombination mit dem Kernfragebogen (QLQ-C30) [13]. Dieser wird in der Studie ARAMIS nicht erhoben.
- Für Endpunkte zu Nebenwirkungen außer für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) adressiert der pU den Umgang mit krankheitsbedingten Ereignissen nicht für die Operationalisierung, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird (siehe Abschnitt 2.4.3). Gemäß Studienplanung sollen in der Studie ARAMIS Ereignisse der Krankheitsprogression per se nicht als SUEs erfasst werden. Für durch eine Progression bedingte Anzeichen oder Symptome wird nicht die zugrunde liegende Ursache als SUE erfasst, sondern das Anzeichen oder Symptom selbst. Aus Angaben zu häufigen UEs geht

hervor, dass zum 1. Datenschnitt insgesamt ein geringer Anteil an Ereignissen erfasst wurde, die der Krankheitsprogression zuzuordnen sind. Für die schweren UEs adressiert der pU den Umgang mit krankheitsbedingten Ereignissen für die von ihm vorgelegte Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.4.3). Dabei bleibt allerdings unklar, welche Ereignisse er herausrechnet. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass hiervon 1 Patient im Placebo + ADT-Arm betroffen ist.

Insgesamt wird für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu den Gesamtraten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs von krankheitsbedingten Ereignissen nicht maßgeblich beeinflusst werden. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu diesen Endpunkten werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- spezifische UEs:
 - Für die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen legt der pU für SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) keine geeigneten Daten vor. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) beziehen sich für SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind. Die erforderlichen Schwellenwerte für diese Endpunkte sind allerdings Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind. Insgesamt wird auf die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der vom pU vorgelegten Auswertungen daher verzichtet. Ergebnisse zu den vom pU vorgelegten Schwellenwerten sind in Anhang B dargestellt.
 - Der pU legt in Modul 4 A außerdem Auswertungen zu in der Studie präspezifizierten UEs von besonderem Interesse vor, deren Erhebung in der Studie ARAMIS präspezifiziert war. Er gibt dabei an, dass die meisten dieser UEs auf standardisierten Abfragen (SMQs) im Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) basierten. Für welche UEs dies zutrifft, geht aus Modul 4 A allerdings nicht hervor. Die Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht verwertbar.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Endpunkte											
	Studienebene	Gesamtüberleben (1. Datenschnitt / 2. Datenschnitt)	Symptomatische skelettale Ereignisse	Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren	Schmerzprogression (BPI-SF, Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF, Items 9a–g)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs
ARAMIS (1. Datenschnitt ^{a)})	N	N / H ^b	H ^c	H ^c	H ^d	H ^{d, e}	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^c	H ^c	N ^h	L ⁱ
<p>a. sofern nicht anders vermerkt b. Therapiewechsel in relevantem Ausmaß (> 30 % der Patienten im Vergleichsarm wechselten nach Ende der doppelblinden Studienphase auf eine unverblindete Behandlung mit der Intervention) c. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen d. im Studienverlauf zunehmend hoher Anteil an fehlenden Werten, der sich zudem zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterscheidet (bereits weniger als 70 % ab Woche 48) e. unklarer Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten f. keine verwertbaren Auswertungen zum 1. Datenschnitt vorhanden; Für die Nutzenbewertung werden Auswertungen zu Woche 16 herangezogen, siehe Abschnitt 2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung. g. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) h. Trotz niedrigem Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen. i. keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; H: hoch; k. A.: keine Angabe; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Studie ARAMIS 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 + ADT 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. In der Gesamtschau über beide Datenschnitte ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben daher eine hohe Ergebnissicherheit. Dies weicht insofern von der

Einschätzung des pU ab, dass er zum Verzerrungspotenzial für den 2. Datenschnitt keine Angaben macht.

Für alle weiteren Endpunkte abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum 1. Datenschnitt als hoch bewertet. Dies ist durch unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen oder hohe bzw. unklare Anteile an fehlenden Werten begründet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum 1. Datenschnitt für alle Endpunkte als niedrig einstuft.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Darolutamid + ADT mit Placebo + ADT bei Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
ARAMIS					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt ^c	955	n. e. [44,4; n. b.] 78 (8,2)	554	n. e. 58 (10,5)	0,71 [0,50; 0,99]; 0,045
2. Datenschnitt ^d	955	n. e. [56,1; n. b.] 148 (15,5)	554	n. e. [46,9; n. b.] 106 (19,1)	0,69 [0,53; 0,88]; 0,003
Morbidität					
symptomatische skelettale Ereignisse ^c	955	n. e. 16 (1,7)	554	n. e. 18 (3,2)	0,43 [0,22; 0,84]; 0,011
externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome				k. A.	
neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen				k. A.	
Auftreten einer Rückenmarkskompression				k. A.	
tumorbedingter orthopädisch- chirurgischer Eingriff				k. A.	
prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren ^c	955	n. e. 34 (3,6)	554	n. e. 44 (7,9)	0,39 [0,25; 0,61]; < 0,001
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 ^e oder Beginn einer Opioidtherapie) ^c	955	40,3 [33,2; 41,2] 251 (26,3)	554	25,4 [19,1; 29,6] 178 (32,1)	0,65 [0,53; 0,79]; < 0,001
<i>Schmerzprogression (BPI-SF Item 3^e) (ergänzend dargestellt)^c</i>	955	<i>n. e. [40,3; n. b.] 238 (24,9)</i>	554	<i>26,9 [22,1; 31,4] 168 (30,3)</i>	<i>0,66 [0,54; 0,81]; < 0,001</i>
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^c	954	3,9 [3,2; 4,2] 794 (83,2)	554	4,3 [3,8; 4,6] 426 (76,9)	–
SUEs ^c	954	44,4 [44,4; n. b.] 237 (24,8)	554	n. e. 111 (20,0)	1,14 [0,91; 1,43]; 0,263 ^f
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^{c, g}	954	38,5 [34,1; n. b.] 280 (29,4)	554	n. e. 137 (24,7)	1,11 [0,91; 1,36]; 0,311 ^f

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Abbruch wegen UEs ^c	954	n. e. 86 (9,0)	554	n. e. 48 (8,7)	0,95 [0,67; 1,36]; 0,791 ^f

a. wenn nicht anders angegeben: Effekt und Konfidenzintervall: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach PSA-Verdopplungszeit ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein
 b. wenn nicht anders angegeben: p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein
 c. 1. Datenschnitt vom 03.09.2018
 d. 2. Datenschnitt vom 15.11.2019
 e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn
 f. p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach PSA-Verdopplungszeit ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein
 g. Neben unter der Behandlung aufgetretenen UEs sind auch UEs enthalten, die ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind.

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;
 n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar;
 n. e.: nicht erreicht; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum 1. Daten- schnitt ^b MW ^c [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum 1. Daten- schnitt ^b MW ^c [95 %-KI]	
ARAMIS							
Morbidität							
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g) ^d	k. A.	k. A.	1,1 [1,0; 1,3]	k. A.	k. A.	1,3 [1,2; 1,4]	–0,2 [–0,3; –0,1]; k. A. Hedges' g: – ^e
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) ^d (ergänzend dargestellt)	k. A.	k. A.	1,3 [1,1; 1,4]	k. A.	k. A.	1,4 [1,3; 1,6]	–0,2 [–0,3; –0,1]; k. A. Hedges' g: – ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	868	70,3 (21,4)	Werte zu Woche 16 MW (SD): 74,9 (17,3)	489	71,5 (17,0)	Werte zu Woche 16 MW (SD) 72,7 (18,3)	2,2 [0,2; 4,2]; 0,028 ^f Hedges' g: 0,12 [0,01; 0,24]
<p>a. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. 03.09.2018</p> <p>c. wenn nicht anders angegeben, LSM-Auswertung (Zeit adjustierte AUC) der ITT-Population</p> <p>d. Eine positive Änderung von Studienbeginn zum 1. Datenschnitt bedeutet eine Verschlechterung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention</p> <p>e. eigene Berechnung aufgrund fehlender Angaben nicht möglich; aufgrund der eher geringen Unterschiede der Mittelwerte ist nicht von einem relevanten Effekt auszugehen</p> <p>f. eigene Berechnung von MD und Hedges' g basierend auf Angaben zu Woche 16</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AUC: Area under the Curve; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Squares Mean; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 18: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)	
ARAMIS					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-P					
Gesamtscore – Verschlechterung ^c um \geq 10 Punkte	848	167 (19,7)	478	117 (24,5)	0,80 [0,65; 0,99]; 0,041
körperliches Wohlbefinden – Verschlechterung ^c um \geq 3 Punkte	863	138 (16,0)	483	101 (20,9)	0,76 [0,61; 0,96]
soziales / familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung ^c um \geq 3 Punkte	862	193 (22,4)	484	133 (27,5)	0,81 [0,67; 0,99]
emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung ^c um \geq 3 Punkte	857	142 (16,6)	484	108 (22,3)	0,74 [0,59; 0,93]
funktionales Wohlbefinden – Verschlechterung ^c um \geq 3 Punkte	857	183 (21,4)	483	126 (26,1)	0,82 [0,67; 1,00]
prostatakarzinomspezifische Subskala – Verschlechterung ^c um \geq 3 Punkte				k. A. ^d	
a. Patienten, die einen Fragebogen erhalten haben b. p-Wert: unadjustierter Chi-Quadrat-Test c. Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores d. Der pU legt die Auswertungen zu Patienten mit Ereignis zu Woche 16 für diese Subskala nicht vor. Zum 1. Datenschnitt (03.09.2018) liegen Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung um \geq 3 Punkte gegenüber Studienbeginn vor. Die mediane Zeit [95 %-KI] bis zum Ereignis in Monaten lag bei Darolutamid + ADT: 11,1 [11,0;11,1] vs. Placebo + ADT: 7,9 [7,5; 11,1] bei 590 (61,8) vs. 354 (63,9 %) Patienten mit Ereignis, mit einem HR [95 %-KI]: 0,80 [0,70; 0,91]. ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutische Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Datensituation maximal Hinweise abgeleitet werden. Für alle weiteren Endpunkte können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. aufgrund eingeschränkter Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UEs) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen sowohl zum Zeitpunkt des 1. als auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ein statistisch signifikanter

Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich mit Placebo + ADT. Der geschätzte Behandlungseffekt zum 2. Datenschnitt ist in vergleichbarer Größenordnung, aber präziser. In der vorliegenden Situation ist eher von einer Unterschätzung des geschätzten Behandlungseffekts zum 2. Datenschnitt nach dem Behandlungswechsel von Placebo + ADT auf Darolutamid + ADT auszugehen. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse auf Basis des 2. Datenschnitts ist insgesamt von einer hohen Ergebnissicherheit für den Endpunkt auszugehen. In der Gesamtschau ergibt sich daher für den Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Datensituation ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Operationalisierung

Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse war in der Studie ARAMIS definiert als Zeit bis zum Auftreten des ersten der folgenden Ereignisse: eine externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome, neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, das Auftreten einer Rückenmarkskompression oder ein tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff. Es handelt sich demnach um einen kombinierten Endpunkt, für den Auswertungen zu den einzelnen Teilkomponenten notwendig sind, damit die Ergebnisse abschließend interpretierbar sind. Diese Auswertungen legt der pU allerdings nicht vor.

Ergebnis

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse zeigt sich 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)

Operationalisierung

Der Endpunkt Schmerzprogression war in der Studie ARAMIS definiert als Zeit bis zur Verschlechterung in BPI-SF Item 3 um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn oder dem Beginn einer Therapie mit kurz- oder langwirkenden Opioiden. Zusätzlich zu dieser präspezifizierten Auswertung legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zur Schmerzprogression definiert als Zeit bis zur Verschlechterung in BPI-SF Item 3 um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn ohne Berücksichtigung des Beginns einer Therapie mit Opioiden vor. Diese Auswertungen waren in der Studie ARAMIS gemäß Studienplanung nicht vorgesehen.

Das BPI-SF Item 3 bezieht sich auf den schlimmsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden. In der Studie ARAMIS wird für beide Operationalisierungen des Endpunkts Schmerzprogression der Durchschnitt des BPI-SF Item 3 der letzten 7 Tage vor einer Visite ermittelt, wobei Visiten im Studienverlauf alle 16 Wochen stattfinden. Damit erfolgen die Erhebungen der Schmerzprogression über das BPI-SF Item 3 in großem zeitlichem Abstand. Der Beginn einer Opioidtherapie wird über die Begleitmedikation in der Studie hingegen kontinuierlich erfasst. In der Operationalisierung mit Berücksichtigung von Patienten, die eine Opioidtherapie begonnen haben, könnten daher relevante Ereignisse zur Schmerzprogression erfasst werden, die über den BPI-SF durch den langen zeitlichen Abstand der Erhebungen in der Studie nicht erfasst werden, da die Verschlechterung zum Zeitpunkt der nächsten Visite bereits durch den Beginn einer Opioidtherapie gelindert wurde. Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Operationalisierung über die Verschlechterung im BPI-SF Item 3 oder den Beginn einer Opioidtherapie herangezogen. Die Operationalisierung über das BPI-SF Item 3 allein wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Ergebnis

Für den Endpunkt Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich mit Placebo + ADT. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch in der ergänzend dargestellten Operationalisierung anhand des BPI-SF Item 3 allein. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt Schmerzprogression ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der sowohl für die Operationalisierung BPI-SF Item 3 als auch für die Operationalisierung BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

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. Der pU legt keine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g vor. Aufgrund fehlender Angaben zur

Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten ist die eigene Berechnung der SMD in Form von Hedges' g nicht möglich. Damit ist eine Einschätzung der Relevanz des Effekts nicht möglich. Aufgrund der eher geringen Unterschiede der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen ist nicht von einem relevanten Effekt auszugehen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz in seiner Bewertung nicht berücksichtigt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, Daten zur mittleren Änderung zu Woche 16 herangezogen, da diese Auswertungen auf ausreichend hohen Rücklaufquoten beruhen (91 % im Interventions- und 88 % im Kontrollarm). Diese Auswertungen beziehen sich auf einen deutlich kürzeren Beobachtungszeitraum, als die für die anderen Endpunkte (abgesehen von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Für den Endpunkt war gemäß ursprünglicher Studienplanung die Erhebung zu Studienbeginn, alle 16 Wochen im Studienverlauf, zum Behandlungsende sowie die Nachbeobachtung alle 16 Wochen nach Behandlungsende vorgesehen. Mit dem Protokoll-Amendment 1 vom 24.11.2014 erfolgte eine Änderung, sodass die Erhebungen ausschließlich zu Studienbeginn, zu Woche 16 und zum individuellen Behandlungsende durchgeführt werden. Zwischen Woche 16 und dem Behandlungsende liegen nur für vereinzelte Patienten Daten zu einem weiteren Zeitpunkt (Woche 32) vor, die vor dem Protokoll-Amendment erhoben wurden.

Der pU legt zusätzlich Analysen auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM-Analysen) vor. Diese Analysen sind nicht verwertbar, da die Rücklaufquoten zum Behandlungsende bei lediglich 11 % im Interventions- bzw. 24 % im Kontrollarm lagen. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 7 beziehungsweise ≥ 10 Punkte sind aufgrund der geringen Rücklaufquoten in Kombination mit den Erhebungen fast ausschließlich zu Woche 16 und zum Behandlungsende (siehe oben) nicht verwertbar. Auf eine ergänzende Darstellung dieser Analysen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher verzichtet.

Ergebnis

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen zu Woche 16 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 jedoch 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.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser Auswertungen der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung des Gesundheitszustands, erhoben mittels EQ-5D VAS, um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte für seine Bewertung heranzieht. Auf Basis dieser Auswertungen kommt der pU zum gleichen Ergebnis.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-P, Responderanalysen zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores um ≥ 10 Punkte zu Woche 16 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Dieser Endpunkt wurde wie der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gemäß Studienplanung während der doppelblinden Behandlung ausschließlich zu Studienbeginn, zu Woche 16 und zum Behandlungsende erhoben. Ausgenommen war dabei die prostatakarzinomspezifische Subskala des FACT-P, die gemäß Studienplanung im Studienverlauf alle 16 Wochen und auch alle 16 Wochen nach Behandlungsende erhoben wird.

Ausschließlich zu Woche 16 liegen verwertbare Daten mit ausreichend hohen Rücklaufquoten vor (89 % im Interventions- und 87 % im Kontrollarm). Diese Auswertungen beziehen sich auf einen deutlich kürzeren Beobachtungszeitraum, als die für die anderen Endpunkte (abgesehen vom Endpunkt Gesundheitszustand).

Ergebnis

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores) zeigt sich zu Woche 16 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.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser auf Basis der Analysen zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamtscores um ≥ 10 Punkte zu Woche 16 statt eines Anhaltspunkts einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Darüber hinaus betrachtet der pU die in den FACT-P eingehende prostatakarzinomspezifische Subskala zusätzlich separat und leitet für die Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala um ≥ 3 Punkte zum 1. Datenschnitt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Neben der Verschlechterung betrachtet der pU für seine Bewertung außerdem auch die Verbesserung um ≥ 10 Punkte im Gesamtscore sowie die Verbesserung um ≥ 3 Punkte für die prostatakarzinomspezifische Subskala. Aus diesen Auswertungen ergibt sich aus Sicht des pU jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Nebenwirkungen

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU für Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedliche Operationalisierungen und Analysearten vor.

Einerseits legt der pU Auswertungen zu jeglichen in der Studie ARAMIS aufgetretenen UEs vor, in die Patienten mit Ereignissen eingehen, die ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind. Dieser Zeitraum konnte in der Studie ARAMIS patientenindividuell unterschiedlich sein und bis zu 28 Tage umfassen. Andererseits legt der pU Auswertungen zu unter der Behandlung aufgetretenen Ereignissen vor. Da die erste Gabe der Studienmedikation gleichzeitig mit der Randomisierung erfolgte, umfassen die Auswertungen der unter Behandlung aufgetretenen UEs den für den randomisierten Vergleich relevanten Zeitraum und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Diese Auswertung legt der pU aber nur für SUEs und Abbruch wegen UEs vor. Für den Umgang mit den vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) siehe unten.

Der pU legt außerdem jeweils stratifizierte und nicht stratifizierte Ereigniszeitanalysen nach den Faktoren vor, nach denen die Patienten bei der Randomisierung stratifiziert wurden. Diese Analysen unterscheiden sich nur geringfügig voneinander. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden analog zu den Nutzenendpunkten für Endpunkte zu Nebenwirkungen die stratifizierten Analysen herangezogen.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für seine Bewertung allerdings jegliche in der Studie aufgetretenen SUEs heranzieht.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Operationalisierung

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) legt der pU ausschließlich Ereigniszeitanalysen zu jeglichen in der Studie aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vor (also inklusive Ereignisse ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung). Zu unter der Behandlung aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen ausschließlich naive Raten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Diese Raten (273 [28,6 %] im Darolutamid + ADT-Arm und 126 [22,7 %] im Placebo + ADT-Arm) unterscheiden sich mit einer Differenz von 7 Patienten mit Ereignis im Darolutamid

+ ADT-Arm und 11 Patienten mit Ereignis im Placebo + ADT-Arm nur geringfügig von den naiven Raten der ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3). Aus diesem Grund werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Ergebnis

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Eine Auswahl von spezifischen UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht möglich, da der pU Ereigniszeitanalysen zu den für die Auswahl erforderlichen Schwellenwerten nicht vollständig vorlegt (siehe Abschnitt 2.4.1). Vom pU vorgelegte Auswertungen zu in der Studie ARAMIS prädefinierten UEs von besonderem Interesse sind für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls nicht verwertbar, da keine ausreichenden Informationen zur Operationalisierung vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung wird der folgende potenzielle Effektmodifikator betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / 65 bis 74 Jahre / 75 bis 84 Jahre / ≥ 85 Jahre)

Das Merkmal Alter war in der Studie ARAMIS für die Endpunkte MFS und Gesamtüberleben prädefiniert.

Subgruppenanalysen liegen für alle Endpunkte abgesehen von den Endpunkten Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 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 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

2.5 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 [14].

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.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für den Endpunkt Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie) wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Für den Endpunkt Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie) geht aus der ergänzenden Darstellung der Operationalisierung BPI-SF Item 3 hervor, dass der Großteil der Ereignisse nicht auf den Beginn einer Opioidtherapie zurückzuführen ist, sondern auf Schmerzprogression, die mittels einer Verschlechterung des BPI-SF Item 3 um ≥ 2 Punkte erhoben wurde. Allein auf Basis dieses Responsekriteriums kann nicht davon ausgegangen werden, dass Patienten nach Schmerzprogression in einem schwerwiegenden Bereich liegen. Der pU legt keine Informationen dazu vor, welche Werte die Patienten mit Ereignissen im Endpunkt im BPI-SF Item 3 nach Schmerzprogression aufweisen. Der Endpunkt Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie) wird für die vorliegende Nutzenbewertung daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
1. Datenschnitt, 03.09.2018	n. e. vs. n. e. HR: 0,71 [0,50; 0,99] p = 0,045	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ > 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
2. Datenschnitt, 15.11.2019	n. e. vs. n. e. HR: 0,69 [0,53; 0,88] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Morbidität		
symptomatische skelettale Ereignisse	n. e. vs. n. e. HR: 0,43 [0,22; 0,84] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren	n. e. vs. n. e. HR: 0,39 [0,25; 0,61] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 ^c oder Beginn einer Opioidtherapie)	40,3 vs. 25,4 HR: 0,65 [0,53; 0,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g)	mittlere Änderung: 1,1 vs. 1,3 MD: -0,2 [-0,3; -0,1] k. A. Hedges' g: - ^d	geringerer Nutzen /Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mittlere Änderung: k. A. MD: 2,2 [0,2; 4,2] p = 0,028 Hedges' g: 0,12 [0,01; 0,24] ^e	geringerer Nutzen /Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P-Gesamtscore – Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	19,7 % vs. 24,5 % RR: 0,80 [0,65; 0,99] p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		
SUEs	44,4 vs. n. e. HR: 1,14 [0,91; 1,43] p = 0,263	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^f	38,5 vs. n. e. HR: 1,11 [0,91; 1,36] p = 0,311	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,67; 1,36] p = 0,791	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte d. eigene Berechnung aufgrund fehlender Angaben nicht möglich e. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. f. Neben unter der Behandlung aufgetretenen UEs sind auch UEs enthalten, die ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Darolutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische skelettale Ereignisse: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FACT-P-Gesamtscore – Verschlechterung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering^a 	–
<p>a. Für diesen Endpunkt war der Beobachtungszeitraum mit nur 16 Wochen deutlich kürzer als für die anderen Endpunkte.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</p>	

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 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Darolutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen ^b	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>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 ≥ 2 übertragen werden können. c. operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

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

3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des Prostatakarzinoms nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation definiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Darolutamid indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen [9].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf für die Zielpopulation besteht laut pU im Erhalt eines stabilen Erkrankungsstadiums und damit einhergehend in der Verzögerung der Krankheitsprogression in das metastasierte Stadium, der Vermeidung von Nebenwirkungen und Schmerzen sowie der Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und insbesondere dem verlängerten Überleben der betroffenen Patienten.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation in Höhe von 810 bis 1180 an und legt dafür den G-BA-Beschluss jeweils zu Enzalutamid [15] und zu Apalutamid [16] aus dem Jahr 2019 zugrunde. Diese Beschlüsse basieren auf dem Dossier zu Enzalutamid aus dem Jahr 2018 im selben Anwendungsgebiet [17]. Dort beruht die Herleitung auf Angaben des Robert Koch-Instituts, verschiedenen Angaben aus der Literatur und einer Marktforschungsstudie. Der pU rechnet nicht mit einer maßgeblichen Steigerung der Patientenzahl.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den Beschlüssen des G-BA ist grundsätzlich nachvollziehbar. Wie bereits in der Dossierbewertung zu Enzalutamid aus dem Jahr 2019 [18] erwähnt: Der pU legt Quellen z. B. Abstracts für die Herleitung der Zielpopulation vor, denen teils relevante Informationen für die Bewertung der entnommenen Anteile fehlen. Daraus resultiert keine abschließende Bewertung der Anteile in den Berechnungsschritten bzw. Unsicherheit. Insgesamt wurden jedoch die Angaben mit 810 bis 1180 Patienten in der GKV-Zielpopulation in der entsprechenden Dossierbewertung als eine Unterschätzung bewertet, zumal die damalige Herleitung im Dossier zu Enzalutamid aus dem Jahr 2018 [17] auf der 5-Jahres-Prävalenz beruht. Damit sind alle Patienten, die länger als 5 Jahre erkrankt sind, vernachlässigt (mehr dazu siehe Dossierbewertung zu Enzalutamid aus dem Jahr 2019 [18]).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU beschreibt, dass kein eindeutiger Trend aus epidemiologischen Daten des Robert Koch-Instituts ableitbar ist. Daher nimmt er den Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz der Zeitspanne 2007 bis 2016 für die nächsten 5 Jahre an.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 22 in Verbindung mit Tabelle 23.

3.2 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.

Darolutamid wird gemäß Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Analogon verabreicht. Die Kosten für Darolutamid werden daher in der Kombination mit einer medikamentösen Kastration bewertet.

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA für die Zielpopulation festgelegt:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.

Der pU weist für die konventionelle ADT die Kosten für Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix sowie die Kosten einer chirurgischen subkapsulären Orchiektomie aus. Es wird davon ausgegangen, dass im Falle einer chirurgischen Kastration, diese bereits erfolgt ist. Daher wird in dieser Bewertung ausschließlich die medikamentöse bestehende konventionelle ADT berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [9,19-23].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [9,19-23].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Darolutamid wurde erstmalig am 01.05.2020 in der Lauer-Taxe gelistet. Diese Angaben sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Darolutamid mit 59 329,19 € pro Jahr und pro Patient. Für die zuzüglich anfallenden Kosten der Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem LHRH-Analogen weist er Jahrestherapiekosten von 1283,62 € (Leuprorelin) bis 2125,12 € (Degarelix) pro Patient aus. Insgesamt fallen so Jahrestherapiekosten in Höhe von 60 612,81 € bis 61 454,31 € pro Jahr und pro Patient für eine Therapie mit Darolutamid an. Diese entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT gibt der pU für medikamentöse Therapieoptionen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1283,62 € bis 2125,12 € an. Diese entsprechen ebenfalls ausschließlich den Arzneimittelkosten.

Alle Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU benennt keine konkreten Versorgungsanteile für Darolutamid. Zudem verweist der pU unter anderem auf Kontraindikationen sowie auf Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation in Höhe von 810 bis 1180 an und legt dafür den G-BA-Beschluss jeweils zu Enzalutamid [15] und zu Apalutamid [16] aus dem Jahr 2019 zugrunde. Diese Beschlüsse basieren auf dem Dossier zu Enzalutamid aus dem Jahr 2018 im selben Anwendungsgebiet [17]. Wie bereits in der Dossierbewertung zu Enzalutamid aus dem Jahr 2019 [18] erwähnt, ergab sich keine abschließende Bewertung der Anteile in den Berechnungsschritten bzw. Unsicherheit. Diese Anzahl stellt jedoch insgesamt eine Unterschätzung dar, zumal die damalige Herleitung auf der 5-Jahres-Prävalenz beruht. Damit sind alle Patienten, die länger als 5 Jahre erkrankt sind, vernachlässigt.

Die Jahrestherapiekosten sind sowohl für Darolutamid als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Darolutamid wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Darolutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen ^b	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^c	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 ≥ 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.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 23: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Darolutamid	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	810 bis 1180	Der pU legt für seine Angaben den G-BA-Beschluss jeweils zu Enzalutamid [15] und zu Apalutamid [16] aus dem Jahr 2019 zugrunde. Diese Beschlüsse basieren auf dem Dossier zu Enzalutamid aus dem Jahr 2018 im selben Anwendungsgebiet [17]. In der entsprechenden Dossierbewertung [18] ergab sich keine abschließende Bewertung der Anteile in den Berechnungsschritten bzw. Unsicherheit. Diese Anzahl stellt jedoch insgesamt eine Unterschätzung dar, zumal die damalige Herleitung auf der 5-Jahres-Prävalenz beruht.
a. Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Darolutamid ^b + konventionelle ADT ^d	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem	60 612,81-61 454,31 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind sowohl für Darolutamid als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie plausibel.
abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^d	kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	1283,62-2125,12 ^c	
a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten. b: Darolutamid wird entsprechend der Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem LHRH-Analogen verabreicht. c: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU d: Die konventionelle ADT wird für die Berechnungen der Kosten in Form einer medikamentösen Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten dargestellt. ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 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.

„Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1200 mg. Die Tabletten müssen als Ganzes zu einer Mahlzeit geschluckt werden.

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

Falls bei einem Patienten eine toxische Wirkung vom Schweregrad ≥ 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung 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 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), die keine Hämodialyse erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich.

Darolutamid ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Darolutamid darf nicht bei Frauen verabreicht werden, die schwanger sind oder schwanger werden können.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann die Exposition erhöht sein. Diese Patienten sollten daher engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann die Exposition erhöht sein. Diese Patienten sollten daher 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.

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

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 1800 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.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Bayer. A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of ODM-201 in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 22.05.2020]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=072-14>.
3. Bayer. Eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Wirksamkeits- und Sicherheits-Studie mit ODM-201 bei Männern mit nicht metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit hohem Risiko [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 22.05.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00008821>.
4. Bayer. A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of darolutamide (DCM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003820-36.
5. Bayer. Efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (ARAMIS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.05.2020 [Zugriff: 22.05.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200614>.
6. Bayer. Efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (ARAMIS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.05.2020 [Zugriff: 22.05.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02200614>.
7. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(13): 1235-1246.
8. Shore N, Zurth C, Fricke R, Gieschen H, Graudenz K, Koskinen M et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial. *Target Oncol* 2019; 14(5): 527-539.
9. Bayer. Fachinformation NUBEQA 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: März 2020 [online]. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

10. Food and Drug Administration. NUBEQA: application number 212099Orig1s000; multi-discipline review [online]. 30.07.2019 [Zugriff: 22.05.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212099Orig1s000MultidisciplineR.pdf.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 5.1 [online]. 05.2019 [Zugriff: 30.04.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.

12. European Medicines Agency. NUBEQA: European public assessment report [online]. 30.01.2020 [Zugriff: 30.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf.

13. EORTC Quality of Life Group. FAQ [online]. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <https://qol.eortc.org/faq>.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai 2019.

16. 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 vom 1. August 2019.

17. Astellas Pharma. Enzalutamid (Xtandi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 19.11.2018 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/417/#dossier>.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-80 [online]. 26.02.2019 [Zugriff: 14.03.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 726). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-80_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

19. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 10,8 mg Implantat, Stand der Information: April 2015 [online]. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

20. Ferring Arzneimittel. Fachinformation Firmagon 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: Dezember 2019 [online]. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Ipsen Pharma. Fachinformation Pamorelin LA 22,5 mg, Stand der Information: Juli 2019 [online]. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Ratiopharm. Fachinformation Leuprorelin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, Stand der Information: Juni 2018, Version 2 [online]. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat, Stand der Information: Juni 2015 [online]. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

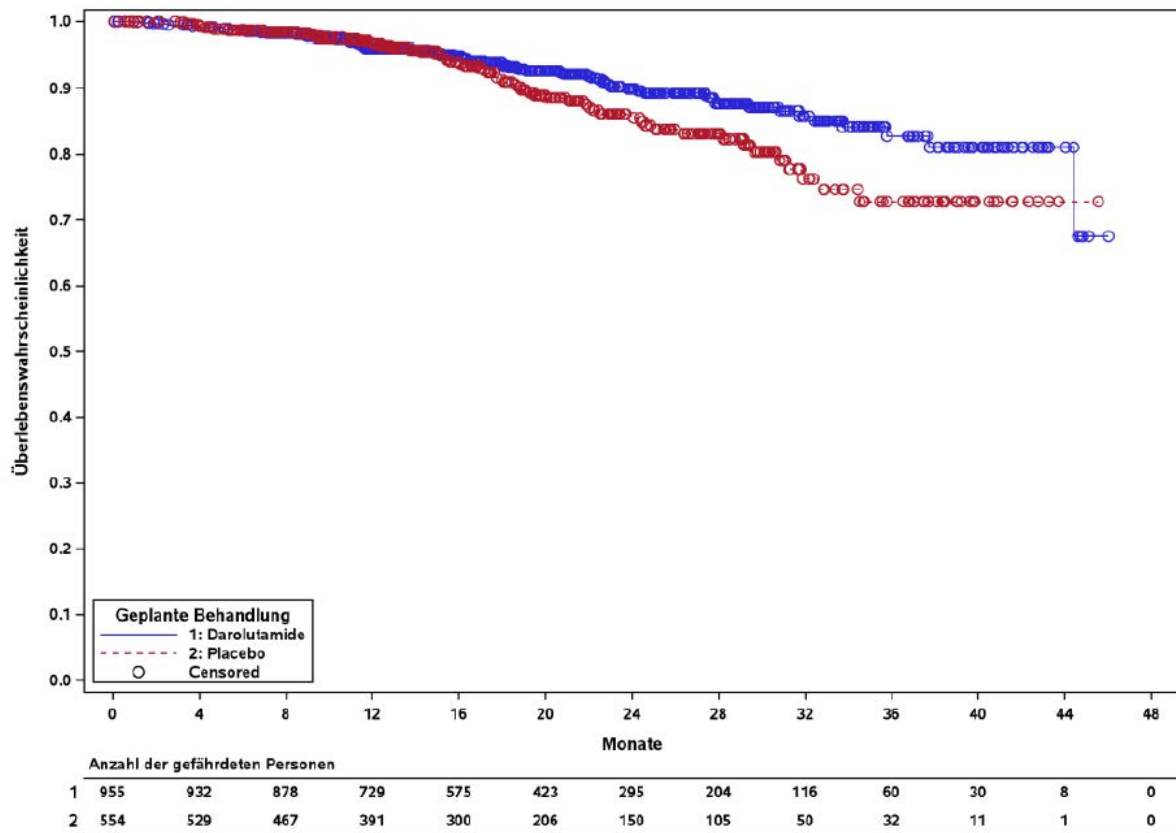


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

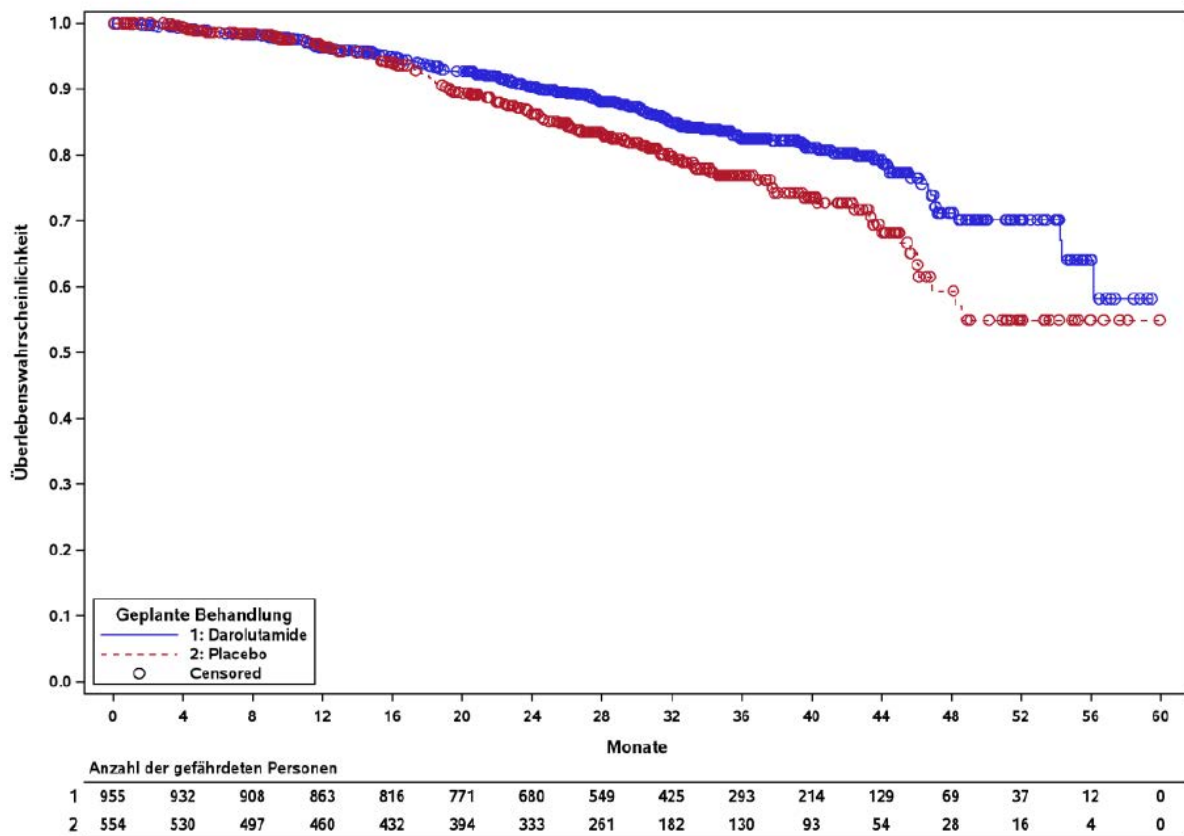


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (2. Datenschnitt: 15.11.2019) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

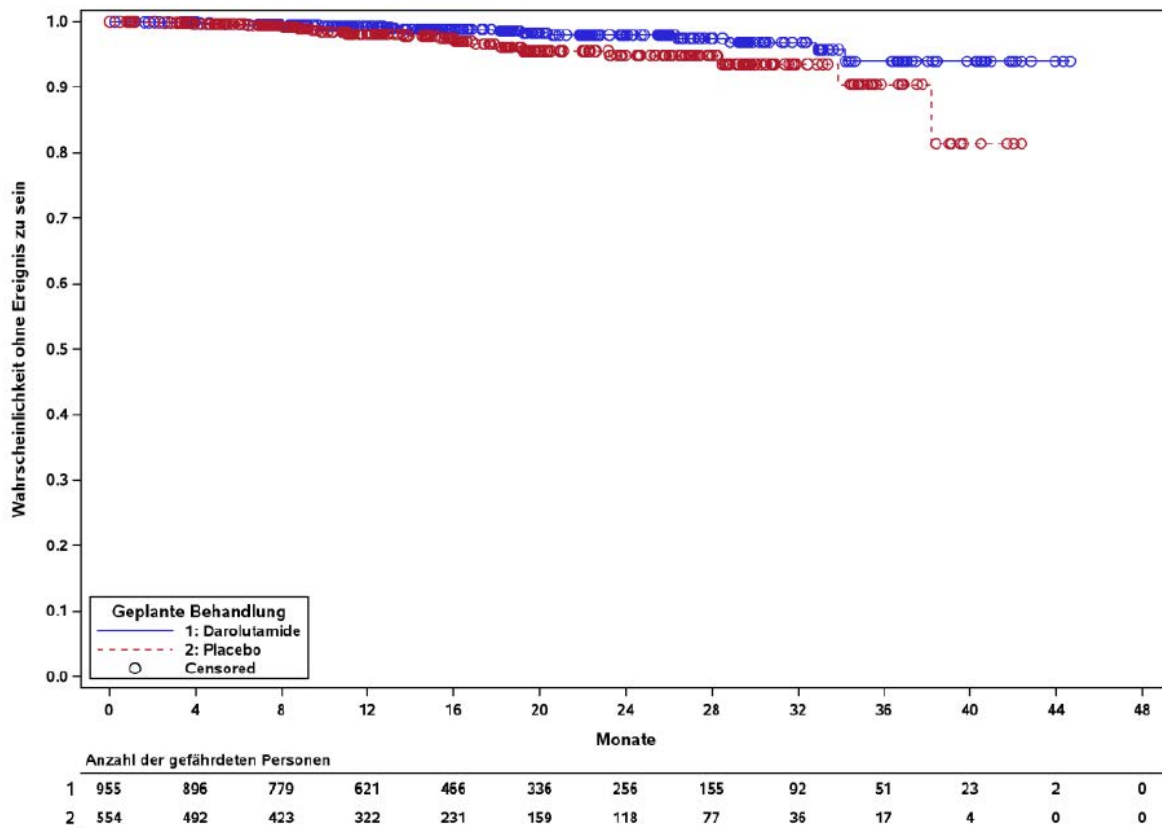


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für symptomatische skelettale Ereignisse (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

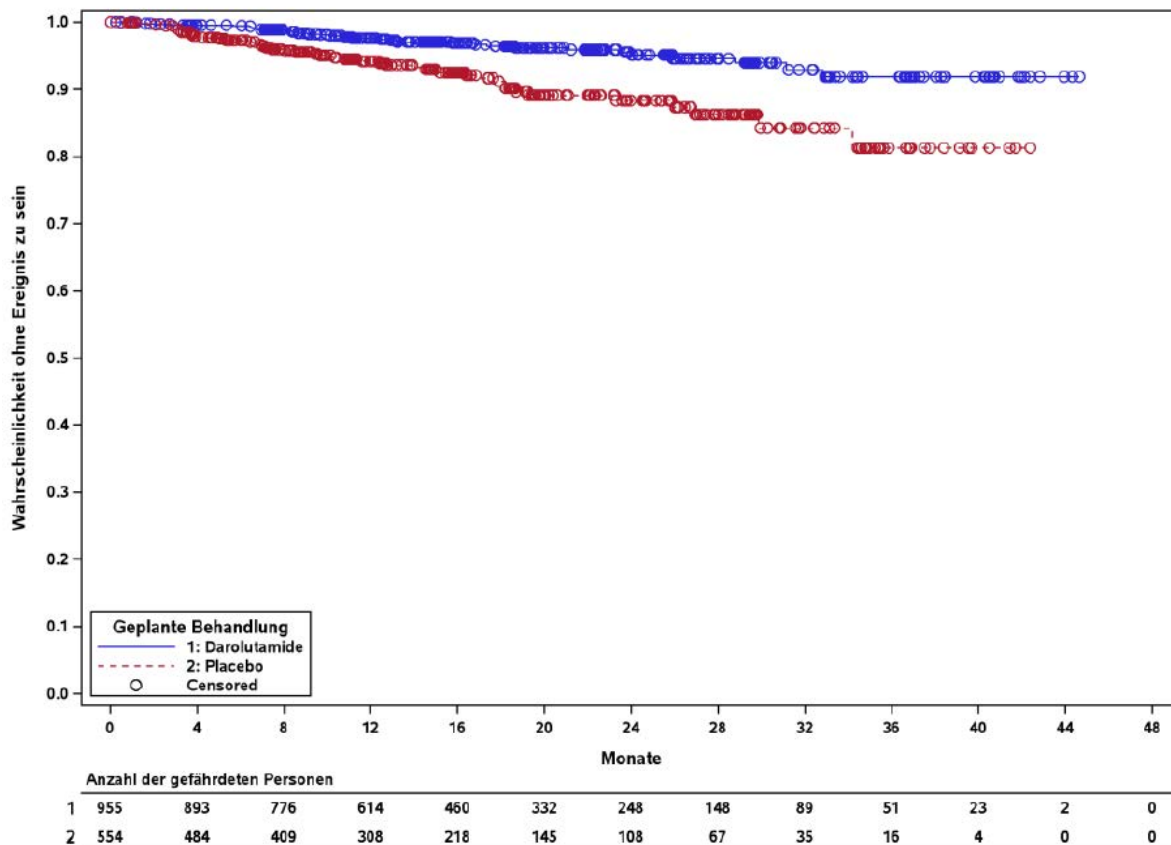


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

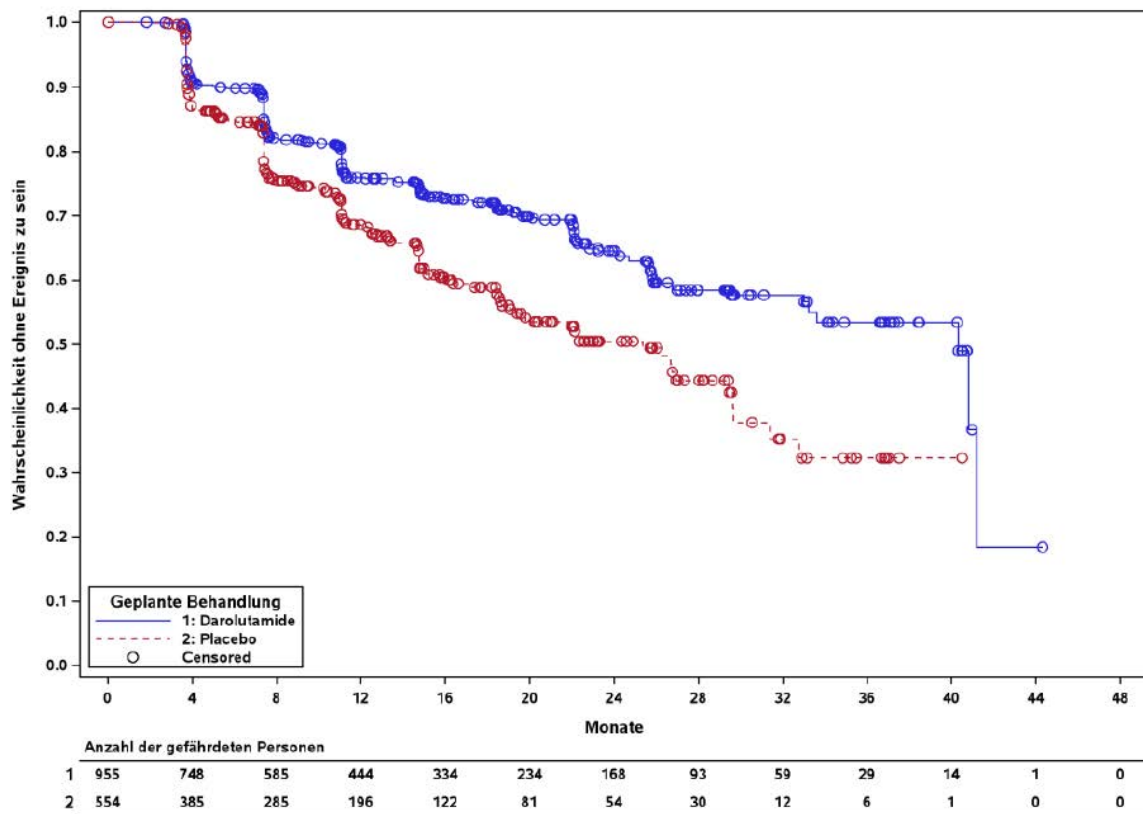


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie; 1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

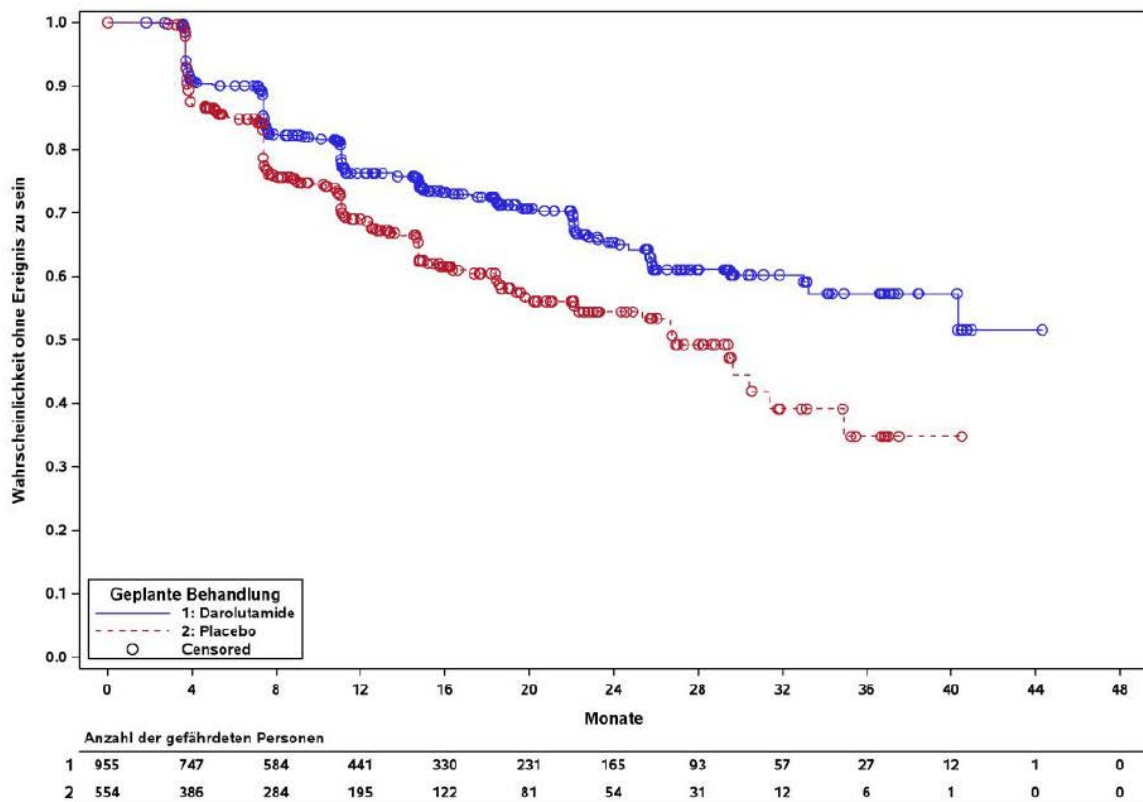


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzprogression (BPI-SF Item 3; 1. Datenschnitt: 03.09.2018), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

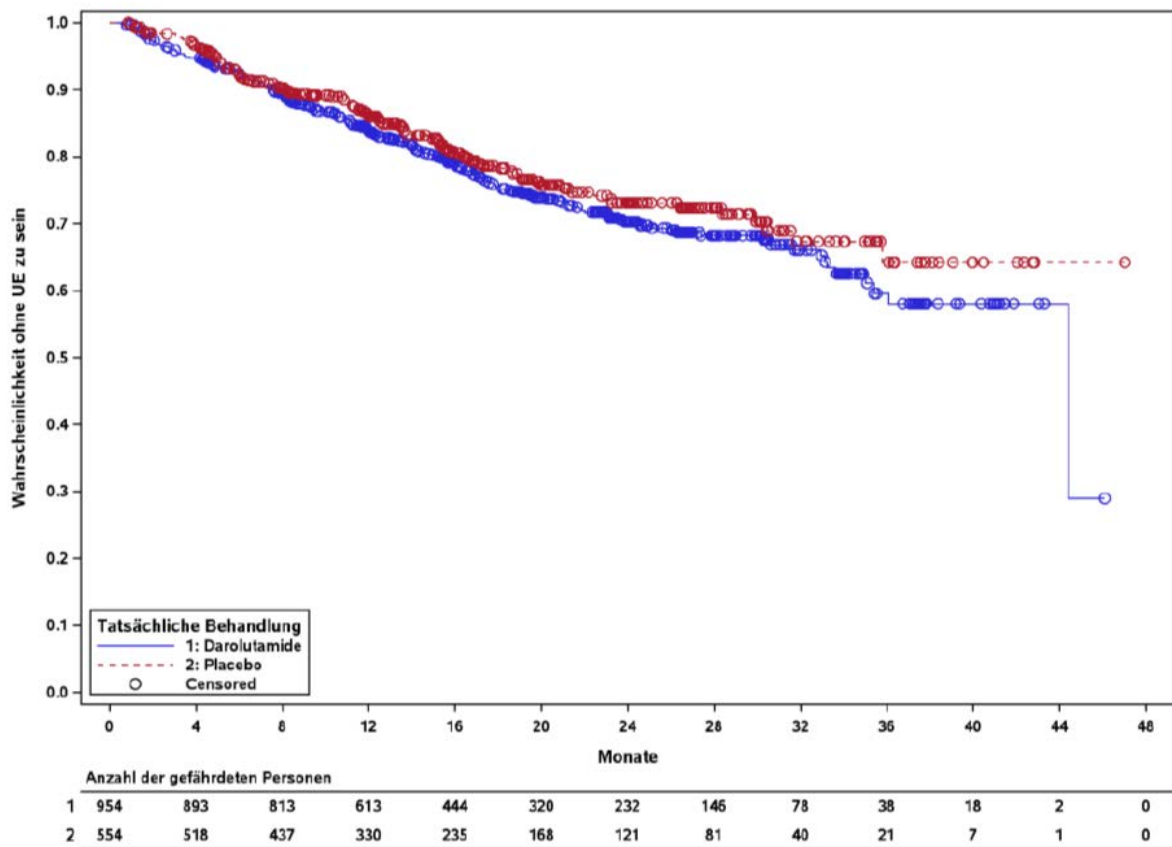


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

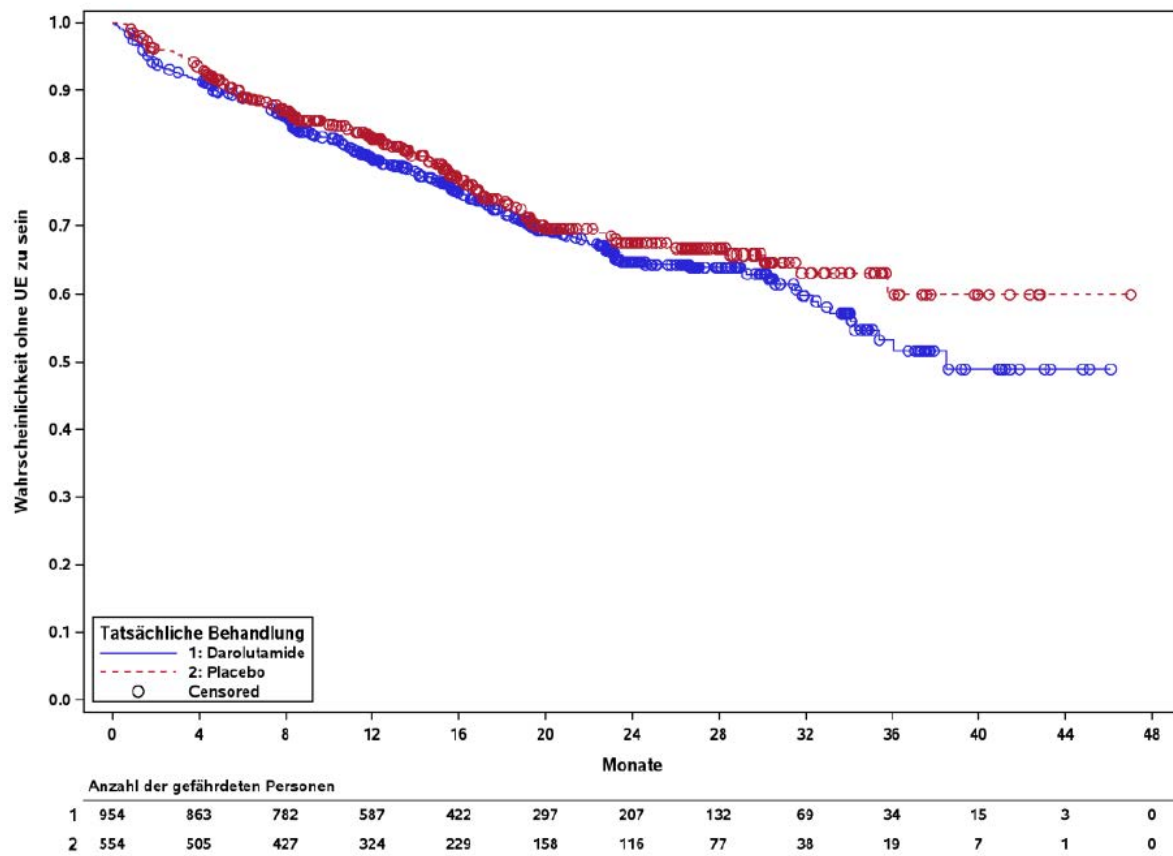


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; 1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

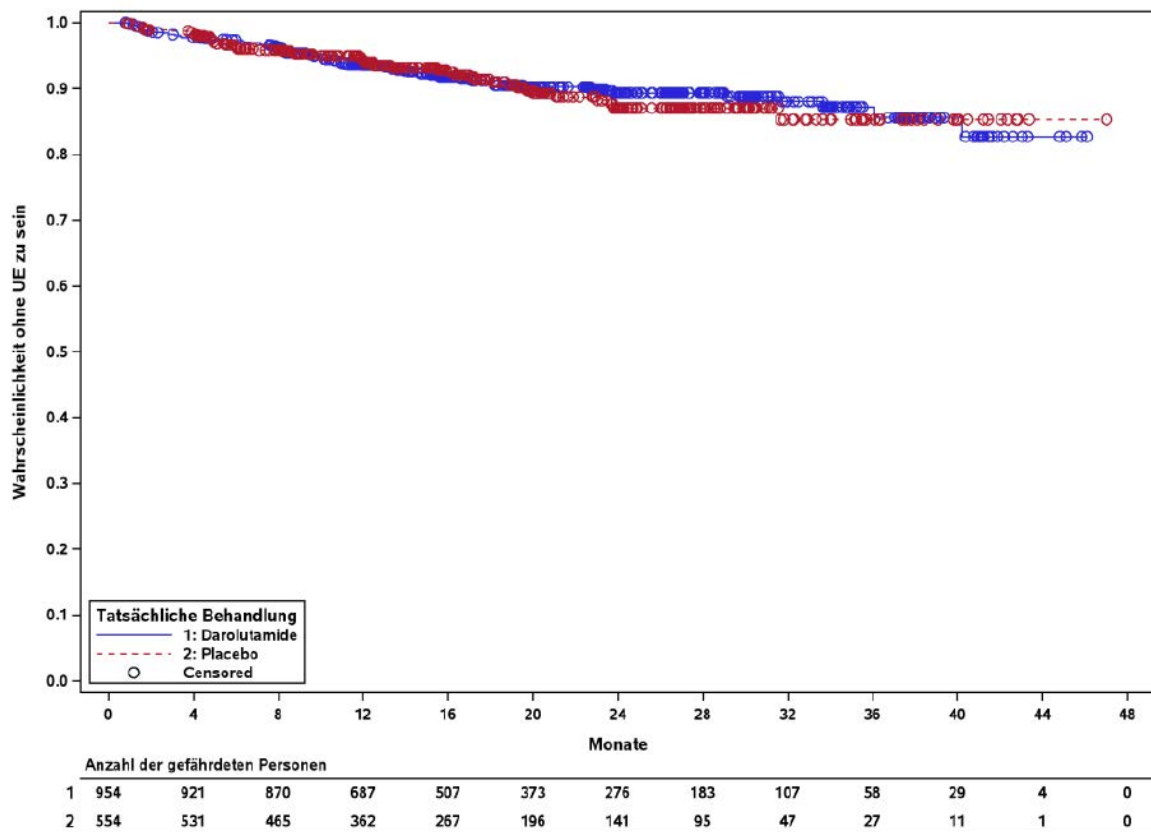


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs (1. Datenschnitt: 03.09.2018) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs gemäß den vom pU festgelegten Kriterien (siehe hierzu auch Abschnitt 2.4.1): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die bei mindestens 0,2 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 954	Placebo + ADT N = 554
ARAMIS, 1. Datenschnitt (03.09.2018)		
Gesamtrate UEs	794 (83,2)	426 (76,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	227 (23,8)	120 (21,7)
Bronchitis	11 (1,2)	9 (1,6)
Pneumonie	19 (2,0)	11 (2,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	48 (5,0)	26 (4,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75 (7,9)	37 (6,7)
Anämie	53 (5,6)	25 (4,5)
Neutropenie	13 (1,4)	5 (0,9)
Erkrankungen des Immunsystems	14 (1,5)	6 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	95 (10,0)	49 (8,8)
Appetit vermindert	28 (2,9)	16 (2,9)
Arthralgie	77 (8,1)	51 (9,2)
Hyperkaliämie	16 (1,7)	9 (1,6)
Peripheres Ödem	39 (4,1)	17 (3,1)
Psychiatrische Erkrankungen	57 (6,0)	28 (5,1)
Depression	16 (1,7)	7 (1,3)
Schlaflosigkeit	26 (2,7)	10 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	147 (15,4)	74 (13,4)
Benommenheit	35 (3,7)	14 (2,5)
Kopfschmerz	37 (3,9)	14 (2,5)
Muskelschwäche	10 (1,0)	5 (0,9)
Augenerkrankungen	20 (2,1)	19 (3,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (1,5)	11 (2,0)
Herzkrankungen	113 (11,8)	41 (7,4)
Angina pectoris	12 (1,3)	4 (0,7)
Arrhythmie	14 (1,5)	3 (0,5)
Bradykardie	10 (1,0)	1 (0,2)
Herzinsuffizienz	13 (1,4)	5 (0,9)
Koronare Herzkrankung	10 (1,0)	1 (0,2)
Schmerzen im Brustkorb	15 (1,6)	8 (1,4)
Vorhofflimmern	22 (2,3)	8 (1,4)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 954	Placebo + ADT N = 554
Gefässerkrankungen	152 (15,9)	68 (12,3)
Hypertonie	63 (6,6)	29 (5,2)
Hypotonie	10 (1,0)	7 (1,3)
Hitzewallung	50 (5,2)	23 (4,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	119 (12,5)	54 (9,7)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	10 (1,0)	4 (0,7)
Dyspnoe	24 (2,5)	15 (2,7)
Emphysem	10 (1,0)	2 (0,4)
Husten	29 (3,0)	11 (2,0)
Infektion der oberen Atemwege	25 (2,6)	9 (1,6)
Influenza	27 (2,8)	9 (1,6)
Muskuloskelettale Brustschmerzen	10 (1,0)	6 (1,1)
Nasopharyngitis	36 (3,8)	21 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	276 (28,9)	141 (25,5)
Abdominale Schwellung	11 (1,2)	4 (0,7)
Abdominalschmerz	24 (2,5)	12 (2,2)
Darmdivertikel	10 (1,0)	7 (1,3)
Diarrhoe	66 (6,9)	31 (5,6)
Dyspepsie	11 (1,2)	7 (1,3)
Erbrechen	15 (1,6)	10 (1,8)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	11 (1,2)	4 (0,7)
Leistenhernie	11 (1,2)	1 (0,2)
Obstipation	60 (6,3)	34 (6,1)
Schmerzen im Oberbauch	12 (1,3)	13 (2,3)
Trockener Mund	10 (1,0)	5 (0,9)
Übelkeit	48 (5,0)	32 (5,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	31 (3,2)	10 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	90 (9,4)	40 (7,2)
Ausschlag	17 (1,8)	4 (0,7)
Pruritus	16 (1,7)	11 (2,0)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 954	Placebo + ADT N = 554
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	270 (28,3)	135 (24,4)
Muskuloskeletale Schmerzen	37 (3,9)	11 (2,0)
Muskelspasmen	17 (1,8)	4 (0,7)
Myalgie	16 (1,7)	6 (1,1)
Osteoarthritis	15 (1,6)	3 (0,5)
Rippenfraktur	11 (1,2)	8 (1,4)
Rückenschmerzen	84 (8,8)	50 (9,0)
Schmerzen in einer Extremität	55 (5,8)	18 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	198 (20,8)	140 (25,3)
Dysurie	21 (2,2)	26 (4,7)
Harninkontinenz	14 (1,5)	12 (2,2)
Harnretention	33 (3,5)	36 (6,5)
Harnwegsinfektion	47 (4,9)	28 (5,1)
Hydronephrose	10 (1,0)	13 (2,3)
Nephrolithiasis	14 (1,5)	4 (0,7)
Nykturie	14 (1,5)	10 (1,8)
Pollakisurie	38 (4,0)	16 (2,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	46 (4,8)	35 (6,3)
Beckenschmerzen	12 (1,3)	12 (2,2)
Gynäkomastie	19 (2,0)	6 (1,1)
Hämaturie	41 (4,3)	27 (4,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	244 (25,6)	104 (18,8)
Asthenie	36 (3,8)	19 (3,4)
Ermüdung	115 (12,1)	48 (8,7)
Grippeähnliche Erkrankung	10 (1,0)	4 (0,7)
Periphere Schwellung	13 (1,4)	7 (1,3)
Pyrexie	19 (2,0)	5 (0,9)
Untersuchungen	144 (15,1)	63 (11,4)
AST erhöht	13 (1,4)	1 (0,2)
Gewicht erhöht	14 (1,5)	7 (1,3)
Gewicht erniedrigt	34 (3,6)	12 (2,2)
Kreatinin im Blut erhöht	22 (2,3)	14 (2,5)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 954	Placebo + ADT N = 554
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	119 (12,5)	46 (8,3)
Prellung	12 (1,3)	2 (0,4)
Sturz	36 (3,8)	23 (4,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	10 (1,0)	5 (0,9)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 übernommen
 ADT: Androgendeprivationstherapie; AST: Aspartat-Aminotransferase; 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: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 954	Placebo + ADT N = 554
ARAMIS, 1. Datenschnitt (03.09.2018)		
Gesamtrate SUEs	237 (24,8)	111 (20,0)
Herzerkrankungen	51 (5,3)	18 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	43 (4,5)	40 (7,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Daten zu Ereignissen, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind, legt der pU nicht vor.
 b. MedDRA-Version 21.0; SOC-Schreibweise 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 27: Häufige schwere UEs^a (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 954	Placebo + ADT N = 554
ARAMIS, 1. Datenschnitt (03.09.2018)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE \geq 3)^c	280 (29,4)	137 (24,7)
Herzerkrankungen	48 (5,0)	15 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	47 (4,9)	37 (6,7)
a. Ereignisse, die bei \geq 5 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; Daten zu Ereignissen, die bei \geq 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind, legt der pU nicht vor. b. MedDRA-Version 21.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Neben unter der Behandlung aufgetretenen UEs sind auch UEs enthalten, die ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind. 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 954	Placebo + ADT N = 554
ARAMIS, 1. Datenschnitt (03.09.2018)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	86 (9,0)	48 (8,7)
Herzerkrankungen	11 (1,2)	8 (1,4)
Herzstillstand	2 (0,2)	2 (0,4)
Herzinsuffizienz	4 (0,4)	4 (0,7)
Hypertensive Herzerkrankung	0 (0)	1 (0,2)
Myokardinfarkt	1 (0,1)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (0,6)	5 (0,9)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (0,2)
Abdominalschmerz	2 (0,2)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	0 (0)	1 (0,2)
Diarrhoe	2 (0,2)	0 (0)
Dysphagie	0 (0)	1 (0,2)
Gastritis	0 (0)	1 (0,2)
Uebelkeit	1 (0,1)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (1,3)	2 (0,4)
Tod	4 (0,4)	1 (0,2)
Ermuedung	1 (0,1)	1 (0,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (0,2)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	8 (0,8)	2 (0,4)
Zellulitis mit Gangraen	0 (0)	1 (0,2)
Hepatitis C	0 (0)	1 (0,2)
Pneumonie	2 (0,2)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,3)	2 (0,4)
Frakturen von Gesichtsknochen	0 (0)	1 (0,2)
Stomahernie	0 (0)	1 (0,2)
Untersuchungen	6 (0,6)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhoeht	2 (0,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	3 (0,3)	0 (0)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 954	Placebo + ADT N = 554
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (1,4)	9 (1,6)
Adenokarzinom	0 (0)	1 (0,2)
Magenkarzinom	1 (0,1)	1 (0,2)
Kehlkopfkrebs	0 (0)	1 (0,2)
Pankreaskarzinom	2 (0,2)	0 (0)
Prostatakarzinom	0 (0)	1 (0,2)
Prostatakarzinom mit Metastasen	0 (0)	1 (0,2)
Rektalkarzinom	0 (0)	1 (0,2)
kleinzelliges Lungenkarzinom begrenzt Stadium	0 (0)	1 (0,2)
Uebergangszellkarzinom	0 (0)	1 (0,2)
Neubildung der Harnwege	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (0,8)	9 (1,6)
Bulbaerparalyse	0 (0)	1 (0,2)
Hirnfarkt	2 (0,2)	0 (0)
zerebrale Ischaemie	0 (0)	1 (0,2)
apoplektischer Insult	0 (0)	2 (0,4)
intrakranielle Blutung	0 (0)	1 (0,2)
Kopfschmerz	0 (0)	1 (0,2)
ischaemischer Schlaganfall	2 (0,2)	2 (0,4)
transitorische ischaemische Attacke	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (0,4)	3 (0,5)
Azotaemie	0 (0)	1 (0,2)
chronische Nierenerkrankung	0 (0)	1 (0,2)
Hydronephrose	1 (0,1)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (0,4)	3 (0,5)
akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,1)	2 (0,4)
Lungenembolie	2 (0,2)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,1)	1 (0,2)
Pruritus	0 (0)	1 (0,2)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + ADT N = 954	Placebo + ADT N = 554
Gefaesserkrankungen	4 (0,4)	5 (0,9)
Arteriosklerose	0 (0)	1 (0,2)
Kreislaufkollaps	0 (0)	1 (0,2)
Hypertonie	0 (0)	2 (0,4)
Vaskulitis	0 (0)	1 (0,2)
a. Ereignisse, die bei $\geq 0,2$ % Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA 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		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Udo Ehrmann Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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