



IQWiG-Berichte – Nr. 971

Darolutamid (Prostatakarzinom) –

Addendum zum Auftrag A20-43

Addendum

Auftrag: A20-84
Version: 1.0
Stand: 25.09.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Darolutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-43

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.09.2020

Interne Auftragsnummer

A20-84

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Ulrich Grouven
- Sabine Ostlender
- Cornelia Rüdig
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Daten zum Studienverlauf.....	2
2.2 Nachgereichte Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.....	6
2.3 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	14
2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	17
2.5 Zusammenfassung.....	19
3 Literatur	20
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	3
Tabelle 2: Angaben zu Patienten mit Therapieabbruch bis zum 2. Datenschnitt (15.11.2019) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	4
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	8
Tabelle 5: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	10
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	13
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	15
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Darolutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT	18
Tabelle 9: Darolutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	22
Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
nmCRPC	Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
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

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.09.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-43 (Darolutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Darolutamid bei erwachsenen Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ARAMIS vorgelegt. Diese Studie wurde für die Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens von Darolutamid herangezogen. In dem vom pU vorgelegten Dossier waren in den Modulen 1 bis 4 A – welche für die Bewertung zum Auftrag A20-43 herangezogen wurden – die Angaben zu einzelnen Auswertungen unvollständig. Der pU reichte diese im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach [3-5].

Um über den Zusatznutzen zu beschließen, benötigt der G-BA die Bewertung der vom pU im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Angaben. Der Auftrag des G-BA umfasst die folgenden Bewertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier des pU sowie der mit den Stellungnahmen vorgelegten Angaben:

- Daten zum Studienverlauf
- Teilkomponenten des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse
- Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)
- gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P): prostatakarzinomspezifische Subskala
- schwere unerwünschte Ereignisse (UE)
- spezifische UEs
- UEs von besonderem Interesse

Die vom pU vorgelegten Unterlagen werden für das vorliegende Addendum herangezogen.

Für das vorliegende Addendum war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 A und den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in das vorliegende Addendum aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Bei der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie ARAMIS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Darolutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) mit einer Behandlung mit ADT und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wird. Eine detaillierte Beschreibung der Population, Studien- und Interventionscharakteristika, der Datenschnitte und der Ergebnisse zu den eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten ist der Dossierbewertung A20-43 zu entnehmen [1].

2.1 Daten zum Studienverlauf

In der Dossierbewertung A20-43 wurde angegeben, dass in Modul 4 A des Dossiers des pU zum 2. Datenschnitt diskrepante Angaben zur medianen Behandlungsdauer vorlagen [1]. Des Weiteren fehlten in Modul 1 bis 4 A des Dossiers des pU Angaben zur Beobachtungsdauer in den jeweiligen Studienarmen sowie für die einzelnen Endpunkte [1]. Zusätzlich fehlten in Modul 1 bis 4 A des Dossiers Angaben zu den Therapieabbruchraten im Vergleichsarm für den 2. Datenschnitt [1].

Der pU reicht Daten zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie zu Therapieabbruchraten nach [3,4], hierauf wird im Folgenden eingegangen.

Tabelle 1 zeigt die mittlere und mediane Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte, sofern verfügbar, unter Berücksichtigung der vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Daten. Tabelle 2 enthält die vom pU zum Therapieabbruch nachgereichten Daten [3].

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT
Dauer Studienphase	N = 955	N = 554	N = 955	N = 554
Endpunktkategorie				
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				
Mittelwert (SD) ^{c, d}	18,7 (9,6) ^e	17,1 (9,8) ^e	k. A.	k. A.
Median [Min; Max] ^{c, d}	18,2 [0; 46] ^f	15,0 [0; 46] ^f	k. A.	k. A.
Gesamtüberleben	k. A. ^g	k. A. ^g	k. A.	k. A.
Morbidity	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.
<p>a. Laut pU bezieht sich diese Angabe auf die doppelblinde Behandlungsphase; für die doppelblinde + offene Behandlungsphase gibt der pU eine mediane Behandlungsdauer [Monate] von 25,8 [0; 59] im Darolutamid + ADT-Arm vs. 11,0 [1; 12] im Placebo + ADT-Arm an [3].</p> <p>b. In der Publikation von Fizazi et al. [6] wird zum 1. Datenschnitt die mediane Gesamt-Beobachtungsdauer mit 17,9 Monaten angegeben.</p> <p>c. operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum letzten verfügbaren Eintrag in der Studiendatenbank</p> <p>d. Daten gemäß Nachlieferung des pU [3,4]</p> <p>e. Zum 1. Datenschnitt liegen im Studienbericht diskrepante Angaben zur mittleren Beobachtungsdauer gegenüber den vom pU nachgereichten Daten [3,4] vor: im Studienbericht ist sie mit 19,82 (9,55) im Darolutamid + ADT-Arm vs. 18,23 (9,75) im Placebo + ADT-Arm angegeben [7].</p> <p>f. Zum 1. Datenschnitt liegen im Studienbericht diskrepante Angaben zur medianen Beobachtungsdauer gegenüber den vom pU nachgereichten Daten [3,4] vor: im Studienbericht ist sie mit 18,43 [0,1; 46,0] im Darolutamid + ADT-Arm vs. 16,80 [0,1; 45,6] im Placebo + ADT-Arm angegeben [7].</p> <p>g. Für den Endpunkt Gesamtüberleben kann von einer Übertragbarkeit der endpunktübergreifenden Beobachtungsdauer (operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum letzten verfügbaren Eintrag in der Studiendatenbank [3]) ausgegangen werden.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 2: Angaben zu Patienten mit Therapieabbruch bis zum 2. Datenschnitt (15.11.2019) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Charakteristikum Kategorie	doppelblinde Behandlungsphase		doppelblinde + offene Behandlungsphase	
	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT
	N = 955	N = 554	N = 955	N = 170 ^a
ARAMIS, 2. Datenschnitt (15.11.2019)^b				
Therapieabbruch insgesamt, n (%)	363 (38,0)	384 (69,3)	488 (51,1)	23 (13,5)
unerwünschtes Ereignis	86 (9,0)	48 (8,7)	101 (10,6)	8 (4,7)
bestätigte Metastasierung ^c	119 (12,5)	140 (25,3)	120 (12,6) ^d	0 (0)
Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes	60 (6,3)	99 (17,9)	75 (7,9)	0 (0)
durch lokales Review ^e bestätigte Metastasierung ^c	1 (0,1)	3 (0,5)	59 (6,2)	10 (5,9)
persönliche Gründe	77 (8,1)	85 (15,3)	106 (11,1)	3 (1,8)
Protokollverletzung	14 (1,5)	7 (1,3)	15 (1,6)	1 (0,6)
andere Gründe	6 (0,6)	2 (0,4)	12 (1,3)	1 (0,6)
Patienten mit Therapieabbruch ohne Metastasen insgesamt, n (%)			k. A.	
<p>a. Die Angaben in dieser Spalte beziehen sich lediglich auf die 170 Patienten, die nach der doppelblinden Behandlungsphase auf den Interventionsarm gewechselt haben. Die 30 Patienten, die nach Entblindung auf dem Placebo + ADT-Arm verblieben sind, sowie die 354 Patienten, die gemäß Modul 4 A des Dossiers Abschnitt 4.3.1.2 die Therapie bereits bis zum 1. Datenschnitt abgebrochen hatten, sind in den Angaben in dieser Spalte nicht enthalten. Eine Auswertung über alle Patienten im Vergleichsarm legt der pU für den 2. Datenschnitt nicht vor.</p> <p>b. Angaben gemäß Nachlieferung des pU [3].</p> <p>c. Die Metastasen wurden zentral während der doppelblinden Behandlungsphase und lokal während der offenen Behandlungsphase bestätigt.</p> <p>d. 1 Patient wies gemäß zentral durchgeführten Scans vom 22. Oktober 2018 bestätigte Metastasen während der doppelblinden Behandlungsphase auf. Der Patient brach die Behandlung während der offenen Behandlungsphase ab. Als Grund für den Abbruch wurden bestätigte Metastasen dokumentiert.</p> <p>e. Die Patienten beendeten die doppelblinde Behandlung zur Visite bei der Entblindung, und die während dieser Visite durchgeführten Scans wurden im lokalen Review begutachtet.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Behandlungsdauer und Therapieabbruchraten

In der Dossierbewertung A20-43 wurde vermutet, dass die deutlich längere Behandlungsdauer im Interventionsarm auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten zurückzuführen sei, jedoch fehlten Angaben zum 2. Datenschnitt, um diese Vermutung zu bestätigen.

Die vom pU nachgereichten Daten beziehen sich zum 2. Datenschnitt im Vergleichsarm auf die 170 Patienten, die nach der doppelblinden Behandlungsphase auf die Intervention gewechselt haben. Die 30 Patienten, die auch nach Ende der doppelblinden Behandlungsphase keine

unverblindete Therapie mit Darolutamid + ADT wählten oder die Therapie bereits während der doppelblinden Behandlungsphase abbrechen, gehen in die Angaben des pU zum Vergleichsarm im 2. Datenschnitt nicht ein. Für den 2. Datenschnitt fehlen daher die Angaben zu den Therapieabbruchraten für alle eingeschlossenen Patienten, sodass weiterhin nur vermutet werden kann, dass die deutlich längere Behandlungsdauer im Interventionsarm auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten zurückzuführen ist.

In der Dossierbewertung A20-43 wurde zusätzlich zu den fehlenden Angaben zu Abbruchraten bemängelt, dass in Modul 4 A des Dossiers des pU zum 2. Datenschnitt diskrepante Angaben zur medianen Behandlungsdauer vorlagen [1,2].

In seiner Stellungnahme gibt der pU an, dass sich die in Tabelle 11 der Dossierbewertung A20-43 zum 2. Datenschnitt angegebene Behandlungsdauer auf die doppelblinde Behandlungsphase beziehe, während sich die in der Fußnote angegebenen Daten auf die doppelblinde + offene Behandlungsphase beziehe [3].

Die Begründung des pU, dass die laut Dossierbewertung A20-43 diskrepanten Angaben zu den medianen Behandlungsdauern im 2. Datenschnitt auf eine alleinige Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase vs. der Betrachtung der doppelblinden + offenen Behandlungsphasen zurückgehe, erscheint zwar für den Interventionsarm schlüssig, für den Vergleichsarm wirft sie jedoch Fragen auf: Im Vergleichsarm wäre demnach die Behandlungsdauer bei alleiniger Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase länger als bei gemeinsamer Betrachtung der doppelblinden + offenen Behandlungsphase. Somit bleibt die Ursache für die diskrepanten Angaben zur medianen Behandlungsdauer im 2. Datenschnitt weiterhin unklar.

Beobachtungsdauer

Im Rahmen seiner Stellungnahme liefert der pU Angaben zur mittleren Beobachtungsdauer pro Studienarm für den 1. Datenschnitt nach [3]. Für den 2. Datenschnitt reicht er keine Daten zur mittleren und medianen Beobachtungsdauer pro Studienarm nach. Ebenso macht er keine Angaben zu den Beobachtungsdauern der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte. Er argumentiert, dass aufgrund der vergleichbaren mittleren Beobachtungsdauern (1. Datenschnitt) für den Interventions- und den Vergleichsarm sowie der geplanten 16-wöchentlichen Kontaktaufnahme in der Nachbeobachtungsphase nicht von einer unsystematischen Nachbeobachtung der Patienten auszugehen sei [3].

Die verfügbaren Angaben zur mittleren und medianen Beobachtungsdauer sind in Tabelle 1 dargestellt. Angaben zur Beobachtungsdauer pro patientenrelevantem Endpunkt fehlen. Die allgemeinen Beobachtungsdauern lassen sich allein für den Endpunkt Gesamtüberleben übertragen, da davon ausgegangen werden kann, dass dieser Endpunkt im Falle einer erfolgten Nachbeobachtung immer erhoben wurde. Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte ist eine solche Ableitung auf die endpunktspezifischen Beobachtungsdauern aus den verfügbaren Angaben jedoch nicht möglich. Für sie lassen sich auch aus den Angaben zur geplanten

Nachbeobachtung keine Angaben zur tatsächlichen Nachbeobachtung der einzelnen Endpunkte ableiten. Hintergrund ist, dass möglicherweise nicht zu jedem zur Nachbeobachtung vorgesehenen Endpunkt eine Rückmeldung erfolgte. So geht beispielsweise für den Fragebogen BPI-SF aus Abschnitt 4.3.1.3.1 in Modul 4 A des Dossiers hervor, dass die Rücklaufquote schnell stark abfällt, sodass hier von einer – gegenüber der endpunktübergreifenden Beobachtungsdauer – stark verkürzten Beobachtungsdauer ausgegangen werden kann. Zusammenfassend kann somit weiterhin nicht beurteilt werden, ob und in welcher Größenordnung für die einzelnen Endpunkte (mit Ausnahme des Gesamtüberlebens) Unterschiede in der Nachbeobachtung zwischen den Studienarmen vorliegen.

Zusammenfassung zu den zum Studienverlauf nachgereichten Daten

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zwar Daten zum Studienverlauf nachgeliefert, die nachgereichten Daten waren allerdings nicht ausreichend, die in der Dossierbewertung identifizierten Unklarheiten zu beseitigen. Für das vorliegende Addendum bleibt dies ohne Konsequenz.

2.2 Nachgereichte Daten zu patientenrelevanten Endpunkten

In dem vom pU vorgelegten Dossier waren in den Modulen 1 bis 4 A – welche für die Bewertung zum Auftrag A20-43 herangezogen wurden – die Angaben zu einzelnen Auswertungen unvollständig (symptomatische skelettale Ereignisse, BPI-SF, FACT-P, UEs). Der pU reichte hierzu im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten nach [3-5]. Im Folgenden wird für jeden betroffenen Endpunkt einzeln auf die vom pU nachgereichten Daten eingegangen, die vom pU nachgereichten Angaben zu häufigen SUEs und häufigen schweren UEs befinden sich in Anhang A in Tabelle 10 und Tabelle 11.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse fehlten für die Dossierbewertung A20-43 Angaben zu den einzelnen Teilkomponenten, um die Ergebnisse zu diesem Endpunkt abschließend zu interpretieren [1].

Die vom pU nachgereichten Daten zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse sind in der folgenden Tabelle 3 ergänzt.

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum 1. Ereignis im kombinierten Endpunkt in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
ARAMIS					
Morbidity					
symptomatische skelettale Ereignisse ^b	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 ^c	955	n. e. 12 (1,3)	554	n. e. 11 (2,0)	– ^d
neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen ^c	955	n. e. 2 (0,2)	554	n. e. 2 (0,4)	– ^d
Auftreten einer Rückenmarkskompression ^{c, e}	955	n. e. 0 (0)	554	n. e. 3 (0,5)	– ^d
tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff ^c	955	n. e. 2 (0,2)	554	n. e. 2 (0,4)	– ^d
<p>a. Effekt und Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein</p> <p>b. 1. Datenschnitt vom 03.09.2018</p> <p>c. Angaben gemäß Nachlieferung des pU [3,4]</p> <p>d. Da nur das 1. Ereignis innerhalb des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse erfasst wurde, ist eine Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>e. Angaben enthalten Ergänzungen aus dem Studienbericht [7].</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Für die einzelnen Komponenten des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse legt der pU eine Auswertung vor, in der jeder Patient nur dann mit einem Ereignis der Einzelkomponente eingeht, wenn dieses als 1. Ereignis des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse auftrat. Aus diesem Grund sind Aussagen zu statistisch signifikanten Unterschieden in den einzelnen Komponenten nicht sinnvoll interpretierbar, daher entfällt eine entsprechende Darstellung in Tabelle 3. Die Ergebnisse in den einzelnen Komponenten stellen das Ergebnis des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale

Ereignisse nicht infrage. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse dieses Endpunkts bleibt gegenüber der Dossierbewertung A20-43 unverändert. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich in Übereinstimmung mit der Dossierbewertung A20-43 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber abwartendem Vorgehen + ADT.

Schmerzprogression (BPI-SF Items 9a–9g)

Für die Bewertung des Endpunkts Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF, Items 9a–g) fehlten in der Dossierbewertung A20-43 Angaben zur standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g [1]. Somit war eine Einschätzung der Relevanz des Effekts nicht möglich. Aufgrund der eher geringen Unterschiede der Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen wurde jedoch nicht von einem relevanten Effekt ausgegangen [1].

Die vom pU nachgereichte standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) [3] ist in der folgenden Tabelle 4 gegenüber der Dossierbewertung A20-43 [1] ergänzt. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) hat der pU nicht nachgereicht.

Tabelle 4: 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 : –0,12 [k. A.]
<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. 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. Angaben gemäß Nachlieferung des pU [3]</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; AUC: Area under the Curve; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; 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>							

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben mit den Items 9a–g des BPI-SF, zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Aus der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) von $-0,12$ ergibt sich, dass das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegen kann. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Hieraus ergibt sich keine Änderung gegenüber der Dossierbewertung A20-43 [1].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Prostatakarzinomspezifische Subskala des FACT-P

In der Dossierbewertung A20-43 fehlten Angaben zur Auswertung der Patienten mit Ereignis zu Woche 16 für die prostataspezifische Subskala des FACT-P [1]. Die vom pU nachgereichten Daten [3,4] sind in der folgenden Tabelle 5 gegenüber der Dossierbewertung A20-43 [1] ergänzt.

Tabelle 5: 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 ≥ 10 Punkte	848	167 (19,7)	478	117 (24,5)	0,80 [0,65; 0,99]; 0,041
körperliches Wohlbefinden – Verschlechterung ^c um ≥ 3 Punkte	863	138 (16,0)	483	101 (20,9)	0,76 [0,61; 0,96]
soziales / familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung ^c um ≥ 3 Punkte	862	193 (22,4)	484	133 (27,5)	0,81 [0,67; 0,99]
emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung ^c um ≥ 3 Punkte	857	142 (16,6)	484	108 (22,3)	0,74 [0,59; 0,93]
funktionales Wohlbefinden – Verschlechterung ^c um ≥ 3 Punkte	857	183 (21,4)	483	126 (26,1)	0,82 [0,67; 1,00]
Prostatakarzinom- spezifische Subskala – Verschlechterung ^c um ≥ 3 Punkte ^d	882	219 (24,8)	501	154 (30,7)	0,81 [0,68; 0,96]
a. Patienten, die einen Fragebogen erhalten haben					
b. p-Wert: unadjustierter Chi-Quadrat-Test					
c. Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores					
d. Angaben gemäß Nachlieferung des pU [3,4]					
ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Die Ergebnisse der Auswertung für die prostataspezifische Subskala des FACT-P zu Patienten mit Ereignis zu Woche 16 zeigen dieselbe Effektrichtung wie die Ergebnisse der anderen Subskalen und des Gesamtscores des FACT-P. Daraus ergibt sich für den Endpunkt FACT-P keine Änderung gegenüber der Dossierbewertung A20-43 [1].

Nebenwirkungen

Auswahl spezifischer UEs

Für die Darstellung der häufigen schwerwiegenden UEs (SUE) sowie der häufigen schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) hatte der pU in Modul 4 A von den Vorgaben abweichende Schwellenwerte angelegt [1]. Des Weiteren hatte er in Modul 4 A angegeben, dass die meisten Auswertungen zu UEs von besonderem Interesse auf standardisierten Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung(MedDRA)-Abfragen (SMQ) basierten [2]. Aus den Angaben in Modul 4 A ging nicht zweifelsfrei hervor, welche der vom pU definierten UEs von besonderem Interesse präspezifiziert waren und auf welchen konkreten Operationalisierungen die Auswertungen beruhten. Eine Auswahl spezifischer UEs war auf dieser Basis in der Dossierbewertung A20-43 daher nicht möglich [1]. Die offenen Fragen konnten auch im Rahmen des Anhörungsverfahrens nicht geklärt werden [8].

Die vom pU nachgereichten Daten [4] zu den häufigen SUEs und häufigen schweren UEs unter Verwendung der korrekten Schwellenwerte sind in Anhang A in Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt. Der pU legt zwar Ergebnisse zu den häufigen SUEs und häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Verwendung der vorgegebenen Schwellenwerte vor [4], allerdings stellt er dabei – anders als in den Fußnoten seiner nachgelieferten Tabellen angegeben – nicht die unter Behandlung aufgetretenen UEs dar, sondern Auswertungen, in die auch Patienten mit Ereignissen eingehen, die ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind. Wie in der Dossierbewertung A20-43 beschrieben, konnte dieser Zeitraum in der Studie ARAMIS patientenindividuell unterschiedlich sein und bis zu 28 Tage umfassen. In der Dossierbewertung A20-43 wurden daher Auswertungen zu unter der Behandlung aufgetretenen Ereignissen herangezogen [1]. Da die erste Gabe der Studienmedikation gleichzeitig mit der Randomisierung erfolgte, umfassen diese Auswertungen den für den randomisierten Vergleich relevanten Zeitraum. Bei einem Abgleich der Anzahl an Patienten mit Ereignis für die verfügbaren Daten zu häufigen SUEs und häufigen schweren UEs zeigt sich, dass sich die Anzahl der Patienten mit Ereignis zwischen den beiden Auswertungen nur geringfügig unterscheidet. Daher werden die vom pU vorgelegten Auswertungen jeglicher UEs, SUEs und schwerer UEs im vorliegenden Addendum herangezogen.

Aus den im Nachgang zur mündlichen Anhörung eingereichten Daten des pU zeigt sich, dass es sich bei seinen Auswertungen zu UEs von besonderem Interesse – entgegen der Angaben in Modul 4 A – nicht um MedDRA SMQs, sondern um eigene bevorzugte Begriffe(PT)-Zusammenstellungen des pU handelt [5]. Der pU gibt zwar an, welche PTs in die jeweiligen Auswertungen zu UEs von besonderem Interesse eingegangen seien, jedoch verweist er dabei jeweils auf SAP Version 4.2 [5], welcher erst am 20.09.2018 und somit nach dem 1. Datenschnitt (03.09.2018) veröffentlicht wurde [6]. Von einer präspezifizierten Auswertung kann nur gesprochen werden, wenn diese bereits vor dem 1. Datenschnitt festgelegt war. Für die Auswertungen des pU zu UEs von besonderem Interesse lässt sich dies aus den Angaben in

Modul 5 für seine Auswertung zu Knochenfraktur belegen, nicht jedoch für seine weiteren Auswertungen.

Spezifische UEs für das vorliegende Addendum werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Systemorganklasse [SOC], SUEs)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der spezifischen UEs Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs) wird als hoch eingestuft. Grund dafür sind unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen und unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der im vorliegenden Addendum auf Basis der vom pU nachgereichten Daten ausgewählten spezifischen UEs sind in der folgenden Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
ARAMIS					
Nebenwirkungen^b					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	954	n. e. 45 (4,7)	554	n. e. 40 (7,2)	0,58 [0,38; 0,89]; 0,012
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)	954	n. e. 17 (1,8)	554	n. e. 1 (0,2)	9,12 [1,21; 68,56]; 0,032
a. Effekt und Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein					
b. Angaben gemäß Nachlieferung des pU [4]					
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Es ist allerdings fraglich, ob dieser Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder ob er nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Aus dem Ergebnis des Endpunkts Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Darolutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)

Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Darolutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in der Dossierbewertung A20-43 [1] sowie im vorliegenden Addendum in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnisse wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

In die spezifischen UEs Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs) gehen per Definition ausschließlich SUEs ein. Aus diesem Grund werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 7: 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: -0,12 [k. A.] ^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] ^d	geringerer Nutzen /Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 7: 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) ^e	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
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,58 [0,38; 0,89] p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 9,12 [1,21; 68,56] HR ^f : 0,11 [0,01; 0,83] p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte</p> <p>d. 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.</p> <p>e. Neben unter der Behandlung aufgetretenen UEs sind auch UEs enthalten, die ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind.</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p>		

Tabelle 7: 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
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; KIo: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Darolutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: ▪ symptomatische skelettale Ereignisse: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: ▪ Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität: ▪ FACT-P-Gesamtscore – Verschlechterung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ^a	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^b: ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Für diesen Endpunkt war der Beobachtungszeitraum mit nur 16 Wochen deutlich kürzer als für die anderen Endpunkte.</p> <p>b. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet</p> <p>Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Mit den in der Stellungnahme nachgereichten Daten ergibt sich zusätzlich zu den in der Dossierbewertung A20-43 dargestellten positiven und negativen Effekten bei den Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden und einen höheren Schaden. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet.

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.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Darolutamid aus der Dossierbewertung A20-43 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Darolutamid unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-43 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Darolutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-43 [online]. 30.07.2020 [Zugriff: 04.08.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 953). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-43_Darolutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Bayer Vital. Darolutamid (NUBEQA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 01.05.2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/548/#dossier>.
3. Bayer Vital. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 953: Darolutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-43. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/548/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bayer Vital. Darolutamid (Prostatakarzinom): zusätzliche Analysen zu der Studie BAY1841788 im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum IQWiG-Bericht Nr. 953 [unveröffentlicht]. 2020.
5. Bayer Vital. Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 953: Darolutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-43. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/548/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. 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.
7. Bayer. A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: study 17712; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Darolutamid: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 08.09.2020 [Zugriff: 14.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-548/2020-09-08_Wortprotokoll_Darolutamid_D-543.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 10: 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)^c		
Gesamtrate SUEs	237 (24,8)	111 (20,0)
Herzerkrankungen	53 (5,6)	20 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (2,9)	9 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (1,8)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (4,5)	20 (3,6)
Pneumonie	13 (1,4)	6 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (2,0)	10 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (1,3)	2 (0,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (2,9)	10 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (2,2)	12 (2,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	45 (4,7)	40 (7,2)
Haematurie	10 (1,0)	6 (1,1)
Harnretention	15 (1,6)	18 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (1,9)	10 (1,8)
Gefaesserkrankungen	12 (1,3)	5 (0,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Erfasst sind auch Ereignisse, die ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
c. Angaben gemäß Nachlieferung des pU [4]		
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 11: 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)^c		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE \geq 3)	273 (28,6)	126 (22,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (1,6)	9 (1,6)
Herzerkrankungen	48 (5,0)	15 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (2,3)	12 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (2,3)	7 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (4,5)	18 (3,2)
Pneumonie	10 (1,0)	4 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (2,1)	10 (1,8)
Untersuchungen	19 (2,0)	7 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (2,6)	12 (2,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (1,9)	7 (1,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (2,5)	11 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (2,2)	15 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	47 (4,9)	37 (6,7)
Haematurie	10 (1,0)	8 (1,4)
Harnretention	15 (1,6)	11 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (2,4)	11 (2,0)
Gefaesserkrankungen	37 (3,9)	23 (4,2)
Hypertonie	30 (3,1)	16 (2,9)
<p>a. Ereignisse, die bei \geq 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Erfasst sind auch Ereignisse, die ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>c. Angaben gemäß Nachlieferung des pU [4]</p> <p>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</p>		