

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Darolutamid (in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie [ADT]) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.03.2023 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + Docetaxel + ADT

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Männer mit mHSPC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Apalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Enzalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon^c (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Bei der Bestimmung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass es sich um die erste Therapielinie im metastasierten Stadium handelt.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon aus.

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.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie ARASENS.

Die Studie ARASENS ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie, in der Darolutamid + Docetaxel + ADT mit Placebo + Docetaxel + ADT verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC und Vorliegen von Fernmetastasen. Der Einschluss war auf Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , beschränkt. Die Patienten mussten innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluss eine ADT begonnen haben. Diese war entweder eine vorangegangene Orchiektomie oder eine medikamentöse Kastration mittels Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Agonisten bzw. Antagonisten. Die ADT musste während der Studie fortgeführt werden.

In der Studie ARASENS wurden insgesamt 1305 Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Darolutamid + Docetaxel + ADT (N = 651) oder mit Placebo + Docetaxel + ADT (N = 654) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren das Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn (nur nicht-regionale Lymphknotenmetastasen vs. Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen) und die Konzentration der alkalischen Phosphatase zu Studienbeginn (< obere Grenze des Normalbereichs vs. \geq obere Grenze des Normalbereichs).

Die Behandlung mit Darolutamid bzw. Docetaxel erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation in der vorliegenden Indikation und bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, Tod oder Non-Compliance. Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen.

Die Studie ist noch laufend. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der primären Analyse vom 25.10.2021, geplant nach 509 Todesfällen, herangezogen. Für die Nebenwirkungen wird das Safety-Update des gleichen Datenschnitts berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ARASENS als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials in der Studie die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Für den Endpunkt Symptomatik (Disease-related Symptoms-Physical [DRS-P] Subskala des National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version [NFPSI-17]) liegen keine geeigneten Auswertungen vor, für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte. Bei allen weiteren Endpunkten der Studie ARASENS wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen jeweils als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT.

Stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als

geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Placebo + Docetaxel + ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)

Für den Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) liegen keine geeigneten Auswertungen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (Treatment Side Effects [TSE] Subskala des NFPSI-17)

Für den Endpunkt Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ARASENS wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation für das Merkmal Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn vor. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT für Patienten mit viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Für Patienten, die ausschließlich nicht regionale Lymphknotenmetastasen aufweisen, sowie für Patienten, die

Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und keine viszerale Metastasen aufweisen, ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppen nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Hypertonie (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Hypertonie (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT.

Knochenschmerzen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Knochenschmerzen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Morbidität und die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (Nebenwirkungen: bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation; Morbidität: bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation).

Als positiver Effekt ist für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT

festzustellen. Darüber hinaus zeigt sich 1 Anhaltspunkt für einen weiteren positiven Effekt in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Symptome / Folgekomplikationen mit dem Ausmaß gering. Bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Knochenschmerzen (schwere UEs) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Vorteile in den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs zeigen sich hingegen lediglich bei Patienten mit viszeralen Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen. Bei den Vorteilen hinsichtlich der SUEs und schweren UEs ist zu berücksichtigen, dass diese ggf. auf einer Mischung aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen. Dem gegenüber stehen 2 Anhaltspunkte für negative Effekte mit beträchtlichem bzw. geringem Ausmaß in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies sowie die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen die positiven Effekte infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mHSPC einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit mHSPC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Apalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Enzalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon^c (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC) oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c mit oder ohne Prednison oder Prednisolon 	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Bei der Bestimmung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass es sich um die erste Therapielinie im metastasierten Stadium handelt.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.</p> <p>d. In die Studie ARASENS wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von ≤ 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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