

Darolutamid (Prostatakarzinom)

Addendum zum Projekt A23-21
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-81

Version: 1.0

Stand: 24.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1622

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Darolutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Projekt A23-21

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.08.2023

Interne Projektnummer

A23-81

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

- Anja Reinartz
- Anne Hüning
- Katherine Rascher
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Darolutamid, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, NCT02799602

Keywords

Darolutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02799602

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Auswertungen zum Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)	2
2.1.1 Verzerrungspotenzial	2
2.1.2 Ergebnisse.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	3
3 Literatur	5
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	3
Tabelle 2: Darolutamid + Docetaxel + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17; erstmalige Verschlechterung um ≥ 6 Punkte; Datenschnitt: 25.10.2021).....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
DRS-P	Disease-related Symptoms-Physical
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
NFPSI-17	National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.08.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-21 (Darolutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2]:

- Analysen zur Disease-related Symptoms subscale – Physical (DRS-P) Subskala des National Comprehensive Cancer Network / Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index – 17 Item Version (NFPSI-17)

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

Für die Nutzenbewertung von Darolutamid bei Patienten mit hormonsensitivem metastasiertem Prostatakarzinom (mHSPC) wurde die doppelblinde randomisierte Parallelgruppen-Studie ARASENS herangezogen, in der Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie (ADT) (im Folgenden Darolutamid + Docetaxel + ADT) mit Placebo + Docetaxel + ADT verglichen wurde. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-21 [1].

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren [3] nachgereichten Auswertungen zu dem Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) der Studie ARASENS bewertet.

2.1 Auswertungen zum Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)

Der pU hatte in seinem Dossier für den Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 40) vorgelegt. In der Dossierbewertung wurde darauf hingewiesen, dass, wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [4] erläutert, ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen sollte, bei *post hoc* durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Darauf eingehend hat der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für diesen Endpunkt Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 6 Punkte vorgelegt. Dieses Responsekriterium entspricht 15 % der Skalenspannweite des Instruments (Skalenspannweite 0 bis 40).

2.1.1 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen als hoch bewertet.

2.1.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) aus der Studie ARASENS zum Vergleich von Darolutamid + Docetaxel + ADT mit Placebo + Docetaxel + ADT bei Patienten mit mHSPC sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu der Ereigniszeitanalyse sind in Anhang A aufgeführt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + 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 [95 %-KI]; p-Wert
ARASENS					
Morbidity					
Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) ^a	651	13,9 [13,1; 19,3] 386 (59,3)	654	13,8 [11,0; 16,4] 370 (56,6)	0,902 [0,78; 1,04]; 0,156 ^b
<p>a. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 40).</p> <p>b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach 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 ALP-Wert ($< \text{ULN}$ vs. $\geq \text{ULN}$).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ALP: Alkalische Phosphatase; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NFPSI 17: National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs</p>					

Morbidity

Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)

Für den Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Subgruppen und Effektmodifikatoren

Der pU hat keine Subgruppenanalysen zu den nachgereichten Auswertungen vorgelegt. In der vorliegenden Situation ist nicht davon auszugehen, dass die fehlenden Subgruppenanalysen einen Einfluss auf die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen haben.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT aus der Dossierbewertung A23-21 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Darolutamid + Docetaxel + ADT unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-21 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Darolutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-21_darolutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bayer Vital. Darolutamid (Nubeqa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/934/#dossier>.
3. Bayer Vital. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1584: Darolutamid (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/934/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

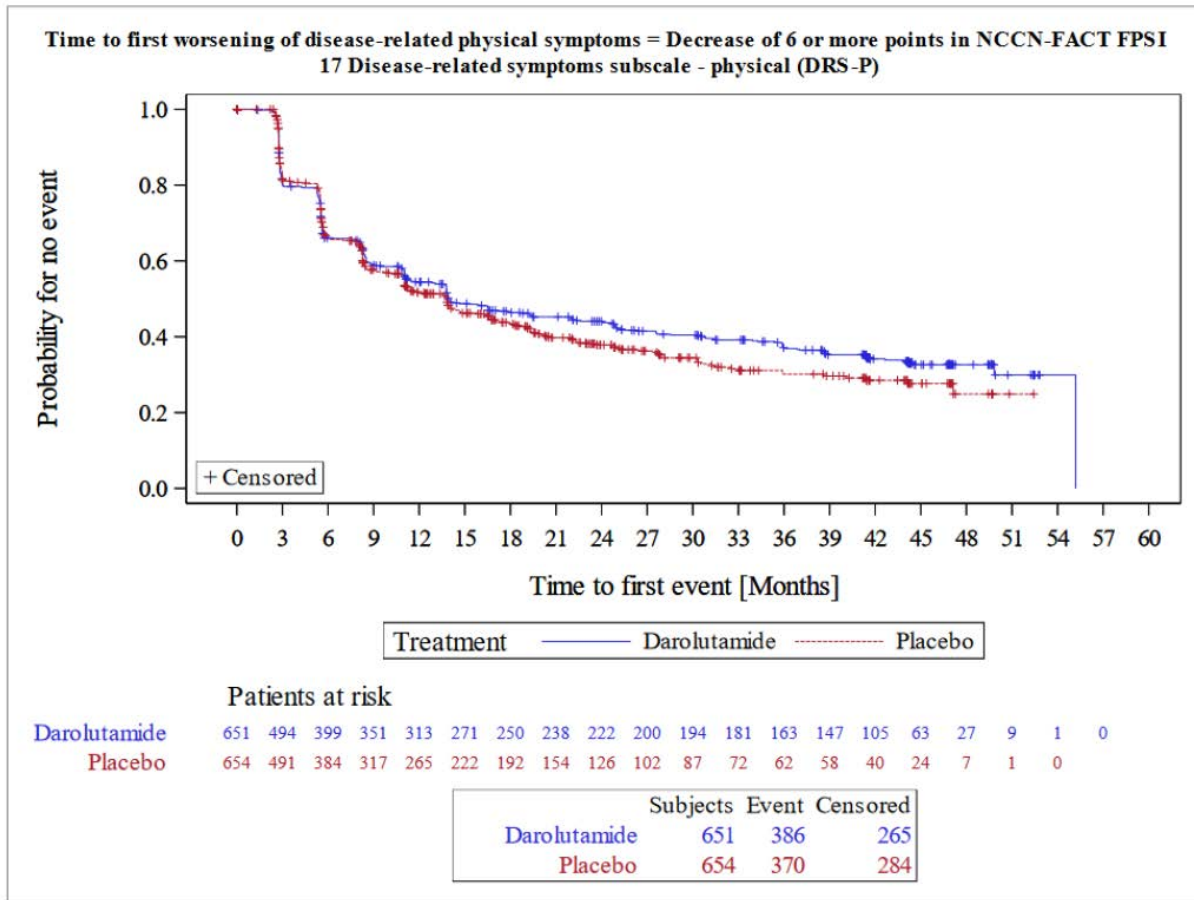


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subkala des NFPSI-17; erstmalige Verschlechterung um ≥ 6 Punkte; Datenschnitt: 25.10.2021)