

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 einer Androgendeprivationstherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.08.2025 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + ADT

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom	▪ die konventionelle ADT^c in Kombination mit Apalutamid oder ▪ die konventionelle ADT^c in Kombination mit Enzalutamid oder ▪ die konventionelle ADT^c in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder ▪ die konventionelle ADT^c in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt. c. 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. ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU wurde bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Daher führt der pU eine Recherche nach RCTs für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher durch. Aufseiten der Intervention identifiziert der pU die Studie ARANOTE zum Vergleich von Darolutamid + ADT mit Placebo + ADT. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU 4 Studien:

- TITAN (Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT)
- LATITUDE (Abirateronacetat + Prednis[ol]on + ADT vs. Placebo + ADT)
- ARCHES und China ARCHES (jeweils Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT).

Der pU entscheidet sich jedoch dafür, den indirekten Vergleich nur für die Studien ARANOTE und TITAN durchzuführen und damit für den Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT über den Brückenkompator Placebo + ADT.

Die vom G-BA angegebenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als gleichermaßen zweckmäßig angesehen, ein Vergleich ausschließlich gegenüber der Option Apalutamid + ADT ist somit adäquat. Da der pU ausschließlich einen indirekten Vergleich gegenüber der Therapieoption Apalutamid + ADT vorlegt, wurde die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf diese Therapieoption beschränkt.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

ARANOTE (Studie mit Darolutamid + ADT)

Die Studie ARANOTE ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT. In der Studie wurden erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen. Patienten mit ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen oder bekannten Hirn- oder Leptomeningealmetastasen wurden nicht eingeschlossen. Die Patienten mussten sich in einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 befinden. Des Weiteren mussten die Patienten innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung eine ADT (einen Gonadotropin-freisetzendes-Hormon[GnRH]-Agonisten / -Antagonisten oder eine chirurgische Kastration) begonnen haben. Eine vorherige Behandlung des Prostatakarzinoms mit einer Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 669 Patienten in die Studie ARANOTE eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Darolutamid + ADT (N = 446) oder Placebo + ADT (N = 223) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorhandensein vs. der Abwesenheit von viszerale Metastasen, sowie einer vorherigen vs. keiner vorherigen lokalen Therapie.

Die Behandlung mit Darolutamid erfolgte weitgehend entsprechend der Fachinformation. Die Patienten beider Studienarme mussten die zuvor begonnene ADT während der Studie fortführen.

Die Behandlung erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression, Rücknahme der Einwilligung oder einer unannehmbaren Toxizität, wobei eine Weiterbehandlung über die Progression hinaus nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers möglich war.

Primärer Endpunkt der Studie ARANOTE ist das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS). Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

TITAN (Studie mit Apalutamid + ADT)

Die Studie TITAN ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT. In der Studie wurden erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen, wobei Metastasen in Form von ≥ 1 nachgewiesener Knochenläsion vorliegen mussten. Patienten mit Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten mussten einen guten Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von ≤ 1 aufweisen. Des Weiteren mussten die Patienten ≥ 14 Tage vor Randomisierung eine ADT (einen GnRH-Agonisten / -Antagonisten oder eine chirurgische Kastration) begonnen haben. Eine Vorbehandlung mit ≤ 6 Zyklen Docetaxel war ebenfalls erlaubt.

Insgesamt wurden 1052 Patienten in die Studie TITAN eingeschlossen und im Verhältnis von 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Apalutamid + ADT (N = 525) oder Placebo + ADT (N = 527) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Gleason-Score (≤ 7 vs. > 7), geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. andere Länder) und nach Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte weitgehend entsprechend der Fachinformation. Die Patienten beider Studienarme mussten die zuvor begonnene ADT während der Studie fortführen.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Rücknahme der Einwilligung oder einer unannehmbaren Toxizität. Nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers konnte die

Behandlung über die radiologische Progression hinaus bis zum Auftreten einer klinischen Progression fortgeführt werden.

Primäre Endpunkte der Studie TITAN sind das Gesamtüberleben und das rPFS. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Insgesamt zeigen sich zwischen den Studien ARANOTE und TITAN teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika, von denen jedoch keiner die Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo + ADT grundsätzlich infrage stellt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

In der vorliegenden Situation kann ein indirekter Vergleich nur für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt werden, da nur zu diesem Endpunkt in beiden Studien Daten mit ausreichender Ergebnissicherheit vorliegen, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Darolutamid + ADT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Darolutamid + ADT und Apalutamid + ADT. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Stärkster Schmerz, symptomatische skelettale Ereignisse, Fatigue, Gesundheitszustand

Für die Endpunkte der Kategorie stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3), symptomatische skelettale Ereignisse, Fatigue (erhoben mittels BFI) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerz

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) war aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie ARANOTE die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-P, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in den Studien ARANOTE und TITAN die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich. Es ergibt sich somit jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ein Zusatznutzen 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 + ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo + ADT weder positive noch negative Effekte von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom	▪ die konventionelle ADT^c in Kombination mit Apalutamid oder ▪ die konventionelle ADT^c in Kombination mit Enzalutamid oder ▪ die konventionelle ADT^c in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder ▪ die konventionelle ADT^c in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt. c. 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. ADT: Androgendeprivationstherapie; 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.