

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Juli 2023

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Darolutamid  
(neues Anwendungsgebiet, metastasiertes hormonsensitives  
Prostatakarzinom, in Kombination mit ADT und Docetaxel)**

**veröffentlicht am 3. Juli 2023**

**Vorgangsnummer 2023-04-01-D-928**

**IQWiG Bericht Nr. 1584**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Darolutamid (Nubeqa®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Symptomatik
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome
      4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
    4. 3. 3. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Ausmaß des Zusatznutzens
8. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Darolutamid (Nubeqa®) ist das dritte Verfahren zu diesem Arzneimittel. Darolutamid wurde jetzt zugelassen zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie (ADT). Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid oder</li> <li>- Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid oder</li> <li>- Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat oder</li> <li>- Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel</li> </ul>	erheblich	Hinweis	erheblich	Hinweis

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Therapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Die aktuellen Empfehlungen zur Standardtherapie sind in den Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ARASENS, eine große, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von ADT + Docetaxel + Darolutamid gegenüber ADT + Docetaxel.
- Darolutamid führte zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und der Zeit bis zum Auftreten bzw. der Verschlechterung von krankheitsassoziierten Parametern der Morbidität wie symptomatischen Knochenmetastasen. Die Unterschiede waren auch in prognostisch relevanten Subgruppen wie Patienten mit hoher Tumorlast signifikant.
- Die Lebensqualität wurde durch die Hinzunahme von Darolutamid nicht signifikant beeinflusst.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wurde durch Darolutamid nicht gesteigert. Häufiger traten Hypertonie und erhöhte Transaminasen auf.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Darolutamid den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Darolutamid wird regelhaft in Kombination mit ADT und Docetaxel eingesetzt.

Die Kombination mit Darolutamid wird ein neuer Standard bei Patienten mit mHSPC und Indikation zur Therapie mit ADT + Docetaxel.

## 2. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes [1]. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2022 auf etwa 70.000 geschätzt. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich aufgrund der Einführung der PSA-gestützten

Früherkennung und zuletzt vor allem wegen der demographischen Entwicklung an. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant.

### 3. Stand des Wissens

Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonempfindlich. Standard bei Fernmetastasen ist die hormonablative Therapie [2, 3]. Sie wird bei den meisten Patienten als systemische Therapie durchgeführt. Alternative ist die Orchiektomie. In den letzten Jahren hat sich die Überlebenszeit der Patienten durch die Kombination der hormonablativen Therapie (ADT) mit Docetaxel und/oder einer erweiterten endokrinen Therapie deutlich verbessert. Die erweiterte endokrine Therapie umfasst Abirateron / Prednisolon oder neue Androgenrezeptor-Blocker (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid). Das ergibt derzeit eine Vielfalt therapeutischer Optionen, basierend auf den Eingangskriterien der jeweils zugrundeliegenden Studie und der Zulassungsbestimmungen.

Die jeweils neuen Arzneimittel wurden in der Mehrzahl der Studien gegen ADT verglichen.

Darolutamid ist ein nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Antagonist. Er verhindert die Bindung der körpereigenen Androgene am Androgenrezeptor und hemmt die Signalübertragung. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zum Einsatz von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Darolutamid beim mHSPC**

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	skelettales-EFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	Schmerz <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
ARASENS [4], Dossier	hormonsensitiv, metastasiert	ADT + Docetaxel + Placebo	ADT + Docetaxel + Darolutamid	1305	39,7 vs 51,2 <sup>6</sup> 0,609 <sup>7</sup> p < 0,0001	n.e. vs n.e. <sup>8</sup> 0,791 p = 0,0138	48,9 vs n.e. <sup>8</sup> 0,675 p < 0,0001

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben, in Monaten; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> Schmerz – kombinierter Endpunkt Schmerzprogression, in Monaten; <sup>5</sup> ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; <sup>7</sup> **Hazard Ratio für Neue Therapie**; <sup>8</sup> n.e. nicht erreicht;

## 4. Dossier und Bewertung von Darolutamid

### 4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist ARASENS, eine multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Gesamtstudie umfasst 1305 Patienten. Die primäre Analyse erfolgte am 25. Oktober 2021. Post-Hoc-Analysen wurden zu unerwünschten Ereignissen durchgeführt, zuletzt am 1. August 2022. Die Aufteilung der Patienten nach den prognostisch relevanten Risikofaktoren ist [4, 5]:

- hohe Tumorlast (High Volume) 77%
- hohes Risiko (High Risk) 70 %
- niedrige Tumorlast (Low Volume) 23%

Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

### 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist jede der in Kapitel 3 aufgeführten Standardtherapien geeignet. Da in ARASENS auch Patienten mit hoher Tumorlast bzw. hohem Progressionsrisiko eingeschlossen wurden, ist der Vergleich mit ADT + Docetaxel angemessen.

### **4. 3. Patienten-relevante Endpunkte**

#### **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von ARASENS. Die Hinzunahme von Darolutamid führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt zugunsten von Darolutamid zeigte sich bereits nach 6 Monaten.

In einer ergänzenden Analyse zum Einfluss von Darolutamid auf die Erkrankung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Erkrankung zeigte sich der signifikante Effekt von Darolutamid sowohl bei High-Volume-Patienten (HR 0,69; KI 0,57 – 0,82) als auch bei Hoch-Risiko-Patienten (HR 0,71; 0,58 – 0,86). Auch bei Low-Volume-Patienten ist die Hazard Ratio fast identisch (HR 0,68; 0,41 – 1,13), der Unterschied ist aber in dieser kleineren Subgruppe nicht statistisch signifikant.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Symptomatik**

Als klinisch relevanter Parameter der Morbidität wurde die Zeit bis zum Auftreten symptomatischer skelettaler Ereignisse ausgewertet. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid.

Als weiterer Parameter wurde die Schmerzprogression in einem kombinierten Endpunkt analysiert. Auch hier zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Darolutamid.

Weitere Parameter wie Initiierung einer Opioidtherapie, stärkster Schmerz, Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Therapie oder Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom zeigen alle in dieselbe Richtung zugunsten von Darolutamid, besonders bei den beiden letztgenannten Endpunkten.

##### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen FPSI-17 als Gesamtscore und mittels FPSI-FWB in Bezug auf Funktion und Wohlbefinden erhoben. Dabei zeigte sich im Gesamtscore ein Unterschied zugunsten von Darolutamid, die präspezifizierte Irrelevanzschwelle wurde aber nicht überschritten. Beim FPSI-FWB zeigte sich kein Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

##### **4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen**

Eine gute Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 1.

**Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse - Darolutamid [4]**

<b>Table 3. Adverse Events.*</b>		
Event	Darolutamide–ADT–Docetaxel (N = 652)†	Placebo–ADT–Docetaxel (N = 650)†
	<i>number of patients (percent)</i>	
Any adverse event	649 (99.5)	643 (98.9)
Worst grade		
Grade 1	28 (4.3)	35 (5.4)
Grade 2	162 (24.8)	169 (26.0)
Grade 3	248 (38.0)	232 (35.7)
Grade 4	183 (28.1)	181 (27.8)
Grade 5	27 (4.1)	26 (4.0)
Serious adverse event	292 (44.8)	275 (42.3)
Adverse event leading to permanent discontinuation of trial agent		
Darolutamide or placebo	88 (13.5)	69 (10.6)
Docetaxel	52 (8.0)	67 (10.3)
Selected grade 3 or 4 adverse events‡		
Neutropenia§	220 (33.7)	222 (34.2)
Febrile neutropenia	51 (7.8)	48 (7.4)
Hypertension	42 (6.4)	21 (3.2)
Anemia	31 (4.8)	33 (5.1)
Pneumonia	21 (3.2)	20 (3.1)
Hyperglycemia	18 (2.8)	24 (3.7)
Increased ALT level	18 (2.8)	11 (1.7)
Increased AST level	17 (2.6)	7 (1.1)
Increased weight	14 (2.1)	8 (1.2)
Urinary tract infection	13 (2.0)	12 (1.8)

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 war unter Darolutamid nicht signifikant erhöht. Schwere unerwünschte Ereignisse, die häufiger unter Darolutamid auftraten, waren Hypertonie (6,4%), erhöhte Transaminasen (2,6 – 2,8%) und Gewichtszunahme (2,1%).

Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Darolutamid bei 13,5% vs 10,6% im Placebo-Arm.

#### 4. 3. 2. 4.      **Arzneimittelinteraktionen**

Arzneimittelinteraktionen können sowohl mit oralen P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren als auch mit starken Cytochrom P450(Cyp)3A-Induktoren auftreten.

#### 4. 3. 3.      **Bericht des IQWiG**

Der Bericht ist ausführlich. Allerdings wurden die in der Studie gemessenen Parameter der Morbidität nicht vollständig und teilweise nicht korrekt erfasst. So werden die für das ossäre metastasierte Prostatakarzinom charakteristischen Knochenschmerzen nur unter „schwere UEs“ ausgewertet. Hier ergibt sich dann ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Diese Analyse gehört in den Bereich „Morbidität“ und ist ein positiver Effekt

von Docetaxel, kein „nicht-negativer“.

Die Daten zur Lebensqualität wurden auf der Basis methodischer Vorbehalte nicht ausgewertet.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten und ohne Beteiligung von Fachexperten für das fortgeschrittene Prostatakarzinom erstellt.

## 5. **Klinische Bewertung des Nutzens**

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Darolutamid anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 für Darolutamid: 4

## 6. **Kombinationstherapie**

Darolutamid wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit ADT und mit Docetaxel eingesetzt. Docetaxel ist formal beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom nicht zugelassen, wurde aber in die Arzneimittelrichtlinie zur Off-Label-Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel durch den G-BA aufgenommen.

## 7. **Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Therapie von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Während früher die Androgendeprivation (ggf. als maximale Androgenblockade) Standardtherapie war, wird seit 2016 die Chemohormontherapie mit Docetaxel aufgrund einer nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit empfohlen [2, 3]. In der S3-Leitlinie wird die Chemohormontherapie vor allem für Patienten mit hoher Metastasenlast empfohlen (Empfehlungsgrad A), da diese Gruppe besonders von der Therapie zu profitieren scheint; dabei soll auch über die im Vergleich zu den neuen Hormonpräparaten höhere Toxizität aufgeklärt werden. Für Patienten mit geringer Metastasenlast („low volume“) wird die Chemohormontherapie als Option gesehen („kann“ Empfehlung).

ARASENS zeigt, dass bei Einsatz von Docetaxel die Kombination mit Darolutamid zu signifikant besseren Ergebnissen sowohl bei der Mortalität als auch bei der Morbidität führt. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde nicht signifikant erhöht.

Weitere Standard-Therapieoptionen beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom sind die neuen Androgenrezeptorblocker Apalutamid und Enzalutamid.

Für die Subgruppe der „High Risk“ Patienten ist außerdem Abirateron in dieser Indikation zugelassen. Die Definition dieser Subgruppe überlappt weitgehend mit der Subgruppe „hohe Tumorlast“, ist aber nicht völlig deckungsgleich. Für Abirateron in Kombination mit Docetaxel (und ADT) liegen Daten analog zu ARSENS mit Vorteilen gegenüber der alleinigen Chemohormontherapie vor. Diese Kombination ist allerdings nicht zugelassen und deshalb in Abschnitt 4.2 nicht bei den Vorschlägen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt.

Die Kombination aus Darolutamid, Docetaxel-Chemotherapie und ADT ist eine neue Standardtherapie beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom mit u.a. nachgewiesenem Überlebensvorteil gegenüber der bisherigen Chemohormontherapie und löst diese ab. Es gibt damit zwei Studien, die

Vorteile für eine Kombination aus einem neuen Hormonpräparat (Darolutamid, Abiraterone) und einer Chemohormontherapie zeigen.

Als weitere Standardoptionen kommt in dieser Behandlungssituation die erweiterte Hormontherapie aus ADT und einem der neuen Hormonpräparate Abirateron (high risk), Apalutamid bzw. Enzalutamid mit nachgewiesenen Vorteilen gegenüber der alleinigen ADT in Betracht; bei diesen Kombinationen entfallen die typischen Nebenwirkungen der Docetaxel-Chemotherapie.

Ein direkter Vergleich zwischen erweiterter Hormontherapie mit und ohne Docetaxel-Chemotherapie fehlt.

## 7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Oktober 2021. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2021-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf)
3. Prostate cancer, EAU guideline 2023. [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023\\_2023-03-27-131655\\_pdv.pdf \(d56bochluxqz.cloudfront.net\)](https://www.euro.assn.org/ViewFullText.aspx?doi=10.1016/j.eururo.2023.03.011)
4. Smith MR, Hussain M, Saad F et al.: Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer N Engl J Med 386:1132-1142, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa211911](https://doi.org/10.1056/NEJMoa211911)
5. Hussain M, Tombal B, Saad F et al.: Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. J Clin Oncol 41:3595-2607, 2023. PMID: [36795843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795843/)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](https://www.esmo.org/clinical-trials-studies-and-publications/abstracts/abstract-ESMO-MCBS-Scorecards)

### Stellungnehmer

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Peter Hammerer (Städt. Klinikum Braunschweig, Klinik für Urologie und Uroonkologie, Braunschweig) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.*