

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

8. Dezember 2025

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

**Darolutamid  
(neues Anwendungsgebiet,  
metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)**

**veröffentlicht am 17. November 2025**

**Vorgangsnummer 2025-08-15-D-1233**

**IQWiG Bericht Nr. 2133**

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. Diskussion
8. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Darolutamid (Nubeqa®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem Arzneimittel. Darolutamid wurde jetzt zugelassen zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit 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**

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppe	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 Darolutamid und Docetaxel</li> </ul>	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

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. Standard bei Pat. mit Fernmetastasen ist die Kombination von ADT mit Abirateron oder einem Inhibitors des Androgenrezeptorsignalwegs (ARPi) allein oder als Kombination mit Docetaxel entsprechend den Zulassungsbestimmungen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ARANOTE, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von ADT + Darolutamid gegenüber ADT + Placebo. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Darolutamid.
- Unsere Anmerkungen beziehen sich auf schwerpunktmäßig auf den klinischen Nutzen von Darolutamid auf der Basis der Zulassungsstudie:
  - Darolutamid führte zur statistisch signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zum PSA-Progress. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.
  - Bei der Lebensqualität zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P ein Unterschied zugunsten Darolutamid
  - Die Rate schwerer Nebenwirkungen wurde durch Darolutamid nicht gesteigert, die Therapieabbruchrate lag etwas niedriger als im Kontrollarm.
  - In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Darolutamid den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Der pharmazeutische Unternehmer führte einen adjustierten, indirekten Vergleich der Daten von ARANOTE mit der ZVT (Apalutamid + ADT, TITAN) durch und leitet auf der Basis der Endpunktkategorien Sicherheit und Verträglichkeit den Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Darolutamid erweitert das Spektrum der wirksamen Arzneimittel bei Patienten mit HSPC, bei denen die Triple-Therapie mit Hinzunahme von Docetaxel nicht indiziert ist. Daten zum direkten Vergleich mit Arzneimitteln derselben Substanzklasse liegen nicht vor.

## 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 erweiterte hormonablativ Therapie [2, 3]. Auf Grundlage von Daten aus randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien wurde der Nutzen einer Therapieintensivierung mit Docetaxel und/oder Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs Patienten mit mHSPC nachgewiesen [4-9].

Der Therapiestandard für Patienten mit Fernmetastasen eines Prostatakarzinoms (mHSPCa) ist daher die Kombination einer ADT mit einem ARPI (Abirateron / Prednisolon oder Apalutamid oder Enzalutamid) oder die Kombination einer ADT mit Darolutamid und Docetaxel bzw. ADT mit Abirateron und Docetaxel.

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	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	rPFS <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PSA Progress <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
ARANOTE [9], Dossier	hormonsensitiv, metastasiert (M1)	ADT + Placebo	ADT + Darolutamid	669 (2:1)	24,97 vs 42,2 <sup>6</sup> 0,54 <sup>7</sup> p < 0,0001	16,75 vs n.e. <sup>8</sup> 0,31 p < 0,0001	n.e vs n.e. <sup>8</sup> 0,81 n. s. <sup>9</sup>

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> radiologisches progressionsfreies Überleben, in Monaten; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PSA Progression - Zeit bis zum Anstieg, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – 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; <sup>9</sup> n.s. – nicht signifikant;

## 4. Dossier und Bewertung von Darolutamid

### 4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist ARANOTE, eine multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Gesamtstudie umfasst 669 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Das Altersmedian lag bei 70 Jahren.

Deutsche Zentren waren an ARANOTE nicht beteiligt.

Die zweite Datenschnitt erfolgte am 10. Januar 2025.

Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].

#### 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht in ihrer Gesamtheit den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Zu berücksichtigen sind jedoch unterschiedliche Eingangskriterien, z. B. betr. Pat. mit hoher Tumorlast bzw. hohem Progressionsrisiko.

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

##### 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von ARANOTE. Die Hinzunahme von Darolutamid führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings war die Anzahl der Ereignisse mit 24,4% der eingeschlossenen Pat. zum Datenschnitt niedrig.

##### 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 des validierten Fragebogens FACT-P als Gesamtscore und in den Teilskalen erhoben. Dabei zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P ein Unterschied zugunsten Darolutamid (Median 5,2 Monate; HR 0,66; p = 0,0034).

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

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

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse - Darolutamid [9]**

Adverse Event, No. of Patients (%)	Darolutamide + ADT (n = 445)	Placebo + ADT (n = 221)
Any adverse event	405 (91.0)	199 (90.0)
Serious adverse event	105 (23.6)	52 (23.5)
Grade 3 or 4 adverse event	137 (30.8)	67 (30.3)
Grade 5 adverse event	21 (4.7)	12 (5.4)

Adverse Event, No. of Patients (%)	Darolutamide + ADT (n = 445)		Placebo + ADT (n = 221)	
Adverse event leading to permanent discontinuation of study drug	27 (6.1)		20 (9.0)	
Most common adverse events, occurring in ≥5% of patients in either group	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Anemia	91 (20.4)	14 (3.1)	39 (17.6)	8 (3.6)
Arthralgia	55 (12.4)	5 (1.1)	25 (11.3)	0
Urinary tract infection	52 (11.7)	8 (1.8)	17 (7.7)	1 (0.5)
Back pain	43 (9.7)	5 (1.1)	23 (10.4)	2 (0.9)
Increased aspartate aminotransferase	43 (9.7)	10 (2.2)	17 (7.7)	1 (0.5)
Constipation	42 (9.4)	0	16 (7.2)	0
Hot flush	41 (9.2)	0	16 (7.2)	0
Increased alanine aminotransferase	40 (9.0)	9 (2.0)	18 (8.1)	1 (0.5)
Pain in extremity	38 (8.5)	1 (0.2)	20 (9.0)	4 (1.8)
Hypertension	38 (8.5)	19 (4.3)	19 (8.6)	8 (3.6)
Bone pain	33 (7.4)	9 (2.0)	27 (12.2)	3 (1.4)
Increased weight	33 (7.4)	4 (0.9)	17 (7.7)	1 (0.5)
COVID-19	32 (7.2)	1 (0.2)	15 (6.8)	2 (0.9)
Increased alkaline phosphatase	30 (6.7)	0	13 (5.9)	3 (1.4)
Insomnia	28 (6.3)	0	6 (2.7)	1 (0.5)
Hyperglycemia	27 (6.1)	1 (0.2)	8 (3.6)	0
Fatigue	25 (5.6)	0	18 (8.1)	1 (0.5)
Increased creatinine	21 (4.7)	2 (0.4)	15 (6.8)	0
Headache	18 (4.0)	0	14 (6.3)	2 (0.9)

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 war unter Darolutamid nicht signifikant erhöht. Seltener unter Darolutamid traten Fatigue und Kopfschmerzen auf.

Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Darolutamid bei 6,1% vs 9,3% 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 erfasst. Beim indirekten Vergleich mit Apalutamid wird die nicht ausreichende Ergebnissicherheit kritisiert.

Der Bericht wurde 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 [10].

ESMO-MCBS v1.1 für Darolutamid: 3

### **6. Kombinationstherapie**

Darolutamid wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit einer ADT, nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

### **7. Diskussion**

Die Therapie von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Entsprechend der aktuellen S3 Leitlinie soll bei Patienten mit (mHSPC) eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll zusätzlich zur Androgendeprivation Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll zusätzlich zur Androgendeprivation (ADT) eine Therapieerweiterung mit einem ARPI wie z.B. Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid oder Abirateron bzw Darolutamid+Docetaxel bzw. Abirateron+Docetaxel angeboten werden.

Darolutamid war bisher bei Hochrisiko-nmCRPCa Patienten auf der Basis der ARAMIS-Studie [9] zugelassen und im mHSPCa in Kombination mit Docetaxel auf der Basis der ARASENS-Studie [7, 8]. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Punkte zu diskutieren:

#### Wirksamkeit

Darolutamid führte gegenüber Placebo zu signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zum PSA-Progress. Beide Parameter wurden auch in anderen Zulassungsstudien in dieser Indikation verwendet. Im indirekten Vergleich ist die Wirksamkeit vergleichbar mit der Wirksamkeit von Apalutamid. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Darolutamid nicht signifikant verlängert. Auch nach 30 Monaten zeigte sich in der Kaplan-Meier-Kurve keine Separation der Studienarme. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass das Cross-over, die primäre Patientenselektion und auch der Einsatz der neuen Arzneimittel in der Indikation des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben können.

Klinische Vorteile zeigten sich in weiteren sekundären Endpunkten, darunter einer verzögerten Zeit bis zum Übergang in ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HR 0,40 [95 %-KI 0,32 bis 0,51]) sowie einer verzögerten Zeit bis zum Fortschreiten der Schmerzen (HR 0,72 [95 %-KI 0,54 bis 0,96]).

### Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum von Darolutamid entspricht der Substanzklasse. Insbesondere die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Darolutamid gegenüber Placebo nicht gesteigert. Im indirekten Vergleich mit Enzalutamid und Apalutamid ist die Nebenwirkungsrate günstig.

### Welcher ARPi ist am besten geeignet?

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs vor und leitet daraus den Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. In Leitlinien sind wir zurückhaltender bei der Bewertung indirekter Vergleiche. Die zum Vergleich konzeptionell geeigneten Studien ARCHES (Enzalutamid) und TITAN (Apalutamid) wurden 2014 bzw. 2015 gestartet, schlossen jeweils etwa 1.100 Patienten ein und hatten bei einer 1:1 Randomisierung >500 Patienten in den Kontrollarmen.

ARANOTE zeigt, dass Darolutamid + ADT die Morbidität beim mHSPC reduziert. Damit wird das Spektrum der wirksamen Arzneimittel um ein Präparat erweitert, welches mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil und mit einer gegenüber Placebo und ADT verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wird nicht erhöht.

Daten zum direkten Vergleich mit Arzneimitteln derselben Substanzklasse liegen nicht vor.

## **8. 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. Leitlinienprogramm Onkologie: S3 Leitlinie Prostatakarzinom, Version 8.0, 2025. AWMF Registernummer:043-022OL; [043-022OLI S3 Prostatakarzinom 2025-08.pdf](#)
3. Prostate cancer, EAU guideline 2025. [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2025\\_updated.pdf](#)
4. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 377:352-360, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1704174](#)
5. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al.: ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol 37:2974-2986, 2019. [10.1200/JCO.19.00799](#)
6. Chi K, Chowdhury S, Bjartell A, Chung B, Pereira de Santana Gomes A, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021;39(20): 2294-2303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914595/>
7. 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](#)
8. 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](#)

9. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes A, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. J Clin Oncol. 2024;: JCO2401798. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39279580/>
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

#### Stellungnehmer

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit 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.*