



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Darolutamid

Vom 21. September 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	5
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Darolutamid (Nubeqa) gemäß Fachinformation	5
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	5
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten.....	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	24
I.	In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Darolutamid gemäß dem Beschluss vom 15. Oktober 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:	24

II.	Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.	33
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2	Nutzenbewertung.....	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43
5.1	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	43
5.2	Stellungnahme der Novartis Radiopharmaceuticals GmbH.....	75
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	80
5.4	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH.....	89
5.5	Stellungnahme der DGHO und DGU.....	94
D.	Anlagen	112
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	112
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	121

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Darolutamid (Nubeqa) wurde am 1. Mai 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. Februar 2023 hat Darolutamid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. März 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Darolutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; Kombination mit Docetaxel und Androgendepriuationstherapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Darolutamid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Darolutamid (Nubeqa) gemäß Fachinformation

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid
- oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid
- oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)
- oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Relugolix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Abirateronacetat, Apalutamid, Enzalutamid und Docetaxel zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption stellt eine Orchiektomie, neben der Anwendung von GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten, eine Möglichkeit zur Umsetzung einer konventionellen Androgendeprivation (ADT) dar.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Abirateronacetat (Beschluss vom 07.06.2018)
 - Apalutamid (Beschluss vom 20.08.2020)
 - Enzalutamid (Beschluss vom 19.11.2021)
 - Relugolix (Beschluss vom 06.04.2023)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation (ADT) – regelhaft infrage kommt. Diesbezüglich sprechen sich Leitlinien übereinstimmend dafür aus, zusätzlich zur konventionellen ADT eine Therapie mit Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateronacetat oder eine Chemotherapie mit Docetaxel durchzuführen. Hintergrund dieser Empfehlungen ist, dass gegenüber einer alleinigen konventionellen ADT sowohl durch Kombination mit Docetaxel als auch durch Kombination mit den anderen genannten Therapien relevante Vorteile im therapeutischen Nutzen gezeigt werden konnten.

Die Leitlinien berücksichtigen bei den Empfehlungen, dass in den Zulassungsstudien für Docetaxel und Abirateronacetat (plus Prednison/Prednisolon) die Studienpopulationen anhand des Metastasierungsmusters bzw. des Gleason Scores auf unterschiedliche Art definiert wurden. In der Zulassungsstudie CHARTED für Docetaxel wurden die Patienten hinsichtlich der Tumorlast in *high* und *low volume* eingeteilt. In die zulassungsrelevante Studie LATITUDE von Abirateronacetat wurden nur Patienten eingeschlossen, die *de novo* metastasiert waren und ein Hochrisikoprofil hatten. Die S3 Leitlinie nimmt daher eine Einteilung der Patienten nach *high* und *low volume* sowie *high* und *low risk* vor.

Die Fachgesellschaften folgen in ihrer schriftlichen Äußerung der Einteilung der Leitlinien, merken jedoch an, dass die Daten zu den Patienten mit niedriger Tumorlast uneinheitlich sind und die Chemotherapie unabhängig von der Tumorlast von Vorteil sein kann.

In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Abirateronacetat wurde für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem Prostatakarzinom für die Kombinationstherapie mit ADT und Prednison oder Prednisolon ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen ADT festgestellt

(Beschluss vom 07.06.2018). In der Nutzen-bewertung zu Apalutamid in Kombination mit ADT konnte für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 20.08.2020). Ebenso hat der G-BA für Enzalutamid in Kombination mit einer ADT keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) festgestellt (Beschluss vom 15.12.2021).

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz werden die Behandlungsoptionen Apalutamid, Enzalutamid sowie Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon - alle Behandlungsoptionen jeweils in Kombination mit konventioneller Androgendeprivation - als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien erachtet. Nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom stellt entsprechend der Zulassung zudem Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und konventioneller Androgendeprivation eine weitere gleichermaßen geeignete Vergleichstherapie dar.

Unter konventioneller Androgendeprivation wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Diesbezüglich konnte für den GnRH-Antagonisten Relugolix in keiner Patientengruppe ein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 06.04.2023).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ARASENS vorgelegt, in der Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Placebo in Kombination mit Docetaxel und ADT verglichen wurde.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit mHSPC und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, die innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluss eine ADT, entweder mittels vorangegangener Orchiektomie oder mittels Anwendung von GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Antagonisten, begonnen hatten.

Insgesamt wurden 1305 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT (Interventionsarm; N = 651) oder Placebo in Kombination mit Docetaxel und ADT (Kontrollarm; N = 654) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte 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 Konzentration der alkalischen Phosphatase zu Studienbeginn (< obere Grenze des Normalbereichs vs. ≥ obere Grenze des Normalbereichs).

Die Behandlung mit Darolutamid bzw. Docetaxel erfolgte zulassungskonform. Die Gabe von Prednison oder Prednisolon war nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zusätzlich zu Docetaxel möglich.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, Tod oder Non-Compliance behandelt. Hinsichtlich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen.

Der primäre Endpunkt der Studie ARASENS war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 25.10.2021.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß des erzielten Vorteils im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Der in der Studie ARASENS erhobene kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation einer der folgenden Komponenten:

- externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome,
- neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen,
- Auftreten einer Rückenmarkskompression,
- tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutungen zu. Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse in der vorliegenden Operationalisierung wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den kombinierten Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber dem Kontrollarm.

Da nur das erste Ereignis innerhalb des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse erfasst wurde, ist eine Effektschätzung für die Einzelkomponenten des Endpunkts nicht sinnvoll interpretierbar.

Schmerz (BPI-SF)

In der Studie ARASENS wurden Daten zu Schmerzen patientenberichtet über den Brief Pain Inventory - Short form Fragebogen (BPI-SF) erhoben.

Stärkster Schmerz

Für den Endpunkt stärkster Schmerz, erhoben anhand des Item 3 des BPI-SF, zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT im Vergleich zum Kontrollarm.

Beeinträchtigung durch Schmerz

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben anhand der Items 9a-g des BPI-SF, zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Schmerzintensität

Weiterhin liegen für die Schmerzintensität Auswertungen des BPI-SF zu den Items 3-6 vor. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sie werden daher nur ergänzend dargestellt.

Symptomatik (NFPSI-17)

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen des NFPSI-17 vor. Der NFPSI-17 ist ein Instrument des Functional-Assessment-of-Chronic-Illness[FACIT]-Fragebogensystems und wurde aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) abgeleitet. Der NFPSI-17 wurde zur Erhebung der Symptomatik bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickelt und besteht aus insgesamt 17 Items. Die ersten 10 Items umfassen Symptome der Erkrankung und werden zur Subskala DRS-P zusammengefasst. Item 11 fragt nach der emotionalen Belastung durch die Symptomatik und bildet eine eigene Subskala (Disease-related Symptoms – Emotional [DRS-E]). Die Items 12 bis 15 fragen Nebenwirkungen der Behandlung ab und bilden eine eigene Subskala (TSE). Die Items 16 und 17 fragen nach der allgemeinen Lebensqualität und bilden die Subskala FWB (Function and Well-Being). Für die 4 Subskalen können jeweils Subscores gebildet werden, darüber hinaus ist gemäß Scoring Guidelines auch die Bildung eines Gesamtscores über alle 17 Items vorgesehen (NFPSI-17 Total). Die Subskalen DRS-P und TSE können eindeutig der Symptomatik zugeordnet werden. Die weiteren 3 Items der Subskalen DRS-E und FWB werden nicht als geeignet erachtet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vollständig abzubilden. Sie können auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Subskalen DRS-P und TSE zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Subskala TSE Analysen zu Mittelwertdifferenzen vor. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Subskala DRS-P legt der pharmazeutische Unternehmer präspezifizierte Responderanalysen für die erstmalige Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 40) vor. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Vorgaben der Modulvorlage hinsichtlich von Responsekriterien bei komplexen Skalen. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer entsprechend korrigierte Analysen nach, die für die

Bewertung herangezogen werden. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT vor, der sich aus den Vorteilen bei den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz ergibt.

Lebensqualität

Entsprechend der vorstehenden Ausführungen zum NFPSI-17, gehen aus der Studie ARASENS keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu alle Patienten in der Studie ARASENS haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt UE gesamt werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich im Bereich der spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT bezüglich der Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE) und Hypertonie (PT, schwere UE); ein statistisch signifikanter Vorteil liegt hingegen für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, schwere UE) vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT liegen aus der Studie ARASENS Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT bei den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik erhoben mittels des Messinstruments NFPSI-17, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen aus der Studie ARASENS keine Daten hervor.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl Nachteile bei den Endpunkten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE) und Hypertonie (PT, schwere UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Knochenschmerzen (PT, schwere UE).

In der Gesamtbetrachtung stehen somit den positiven Effekten in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität keine Nachteile gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten, Phase III-Studie ARASENS. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ebenfalls als niedrig eingestuft.

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Nubeqa mit dem Wirkstoff Darolutamid.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon

bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten, Phase III-Studie ARASENS vorgelegt, in der Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich Vorteile für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT bei den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen aus der Studie ARASENS keine Daten hervor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau stellt der G-BA für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT fest.

Insbesondere aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie beim Endpunkt Gesamtüberleben wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese basieren auf den Beschlüssen zu Apalutamid vom 20.08.2020 und Enzalutamid vom 19.11.2021 im gegenständlichen Anwendungsgebiet und sind mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt, da zum einen Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC, die keine Resistenz gegen eine ADT entwickelt haben und für eine Therapie mit Darolutamid infrage kommen, unberücksichtigt bleiben. Zum anderen werden aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums bei der Herleitung (6 Wochen nach Beginn der ADT) Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nubeqa (Wirkstoff: Darolutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Darolutamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

Orchiektomie

Berechnungsgrundlage für die Kosten einer Orchiektomie bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2023 (4 000,71 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (230 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie				
Darolutamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6,0
ggf. Prednison	2 x täglich	6	21	126,0
ggf. Prednisolon	2 x täglich	6	21	126,0
Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid				
Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

² Fallpauschalen-Katalog und Pflegeerlöskatalog 2023, <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>, abgerufen am 4.7.2023

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-
Apalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid				
Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon				
Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon				
Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6,0
ggf. Prednison	2 x täglich	6	21	126,0
ggf. Prednisolon	2 x täglich	6	21	126,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Männer zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,79 m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg). Daraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).³

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie					
Darolutamid	600 mg	1200 mg	4 x 300 mg	365,0	1460 x 300 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 153 mg	153 mg	1 x 160 mg	6,0	6,0 x 160 mg
ggf. Prednison	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
ggf. Prednisolon	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid					
Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365,0	1 460,0 x 60 mg
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid					
Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1 460,0 x 40 mg
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon					
Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1460,0 x 250 mg
Prednison	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365,0	365,0 x 5 mg
Prednisolon	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365,0	365,0 x 5 mg
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Docetaxel	75 mg/m ² = 153 mg	153 mg	1 x 160 mg	6,0	6,0 x 160 mg
ggf. Prednison	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
ggf. Prednisolon	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Orchiectomie

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundebasisfallwert	Pflegelerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegelerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Orchiectomie									
2023	M04B	3,6	0,884	4 000,71 €	0,7902	230 €	3 536,63 €	654,29 €	4190,92 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie					
Darolutamid 300 mg	112 FTA	3 840,84 €	2,00 €	370,39 €	3 468,45 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Prednisolon 5 mg ⁴	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednison 5 mg ⁴	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Buserelin	2 FER	1 114,57 €	2,00 €	104,71 €	1 007,86 €
Goserelin	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	110,40 €	1 062,05 €
Leuprorelin	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin	1 TRS	1 075,11 €	2,00 €	100,97 €	972,14 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	2,00 €	55,10 €	534,78 €
Relugolix 120 mg	90 FTA	671,17 €	2,00 €	62,63 €	606,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Prednisolon 5 mg ⁴	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednison 5 mg ⁴	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Buserelin	2 FER	1 114,57 €	2,00 €	104,71 €	1 007,86 €
Goserelin	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	110,40 €	1 062,05 €
Leuprorelin	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin	1 TRS	1 075,11 €	2,00 €	100,97 €	972,14 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	2,00 €	55,10 €	534,78 €
Relugolix 120 mg	90 FTA	671,17 €	2,00 €	62,63 €	606,54 €
Apalutamid	112 FTA	2 831,43 €	2,00 €	113,15 €	2 716,28 €
Enzalutamid	112 FTA	3 193,33 €	2,00 €	127,91 €	3 063,42 €
Abirateronacetat	120 TAB	137,75 €	2,00 €	16,00 €	119,75 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IMP = Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

⁴ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als

ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 24. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Darolutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. März 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Darolutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. August 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. August 2023 6. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie)

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT27.09.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Darolutamid gemäß dem Beschluss vom 15. Oktober 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Darolutamid

Beschluss vom: 21. September 2023

In Kraft getreten am: 21. September 2023

BAnz AT 11.10.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Februar 2023):

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie gegenüber der konventionellen Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-21) und dem Addendum A23-81 sofern nicht anders indiziert.

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vor- und Nachteile in einzelnen spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ARASENS:

- Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie
- Darolutamid + Docetaxel + Androgendeprivationstherapie (ADT) vs. Placebo + Docetaxel + ADT

Mortalität

Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	651	n. e. 229 (35,2)	654	48,9 [44,4; n. b.] 304 (46,5)	0,68 [0,57; 0,80] < 0,001

Morbidität

Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
symptomatische skelettale Ereignisse					
	651	n. e. 95 (14,6)	654	n. e. 108 (16,5)	0,71 [0,54; 0,94] 0,016
Endpunktkomponente: externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome	651	n. e. 60 (9,2)	654	n. e. 89 (13,6)	_ ^b
Endpunktkomponente: neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	651	n. e. 17 (2,6)	654	n. e. 8 (1,2)	_ ^b
Endpunktkomponente: Auftreten einer Rückenmarkskompression	651	n. e. 14 (2,2)	654	n. e. 9 (1,4)	_ ^b
Endpunktkomponente: tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff	651	n. e. 4 (0,6)	654	n. e. 2 (0,3)	_ ^b
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)^c					
	651	16,6 [13,8; 22,1] 377 (57,9)	654	13,6 [11,0; 16,6] 379 (58,0)	0,85 [0,73; 0,98] 0,022 AD = 3,0 Monate
Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)^d					
	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
Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Intervention vs.
					vs.

							Kontrolle
	N ^e	Wert Studienbeginn MW (SD)	Wert über den Studienverlauf LS MW [95 %-KI]	N ^e	Wert Studienbeginn MW (SD)	Wert über den Studienverlauf LS MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert SMD [95 %-KI]
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI SF Item 9a-g)^e							
	618	1,5 (2,0)	1,6 [1,4; 1,8]	617	1,4 (1,9)	1,8 [1,6; 1,9]	-0,15 [-0,30; 0,00] 0,044 -0,11 [-0,22; 0,00]
Schmerzintensität (BPI SF Items 3-6 (ergänzend dargestellt))^f							
	618	1,5 (1,9)	1,6 [1,4; 1,7]	617	1,4 (1,8)	1,7 [1,5; 1,8]	-0,08 [-0,22; 0,05] 0,231 -0,07 [-0,18; 0,05]
Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT			Placebo + Docetaxel + ADT			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Wert Studienbeginn MW (SD)	Änderung über den Studienverlauf MW (SD)	N ^e	Wert Studienbeginn MW (SD)	Änderung über den Studienverlauf MW (SD)	MD [95 %-KI] p-Wert SMD [95 %-KI]
Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17)^g							
	621	11,6 (2,0)	-0,6 (0,1)	616	11,7 (2,1)	-0,8 (0,1)	0,18 [0,00; 0,36] 0,044 0,11 [0,00; 0,23]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ARASENS wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen^h

Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	652	0,5 [0,5; 0,6] 649 (99,5)	650	0,5 [0,4; 0,6] 643 (98,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	652	45,6 [34,9; n. b.] 293 (44,9)	650	40,0 [28,8; n. b.] 275 (42,3)	0,94 [0,80; 1,11] 0,464
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	652	4,0 [3,1; 6,3] 460 (70,6)	650	3,9 [2,9; 5,7] 439 (67,5)	0,98 [0,86; 1,11] 0,699
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	652	n. e. 124 (19,0)	650	n. e. 114 (17,5)	0,96 [0,74; 1,24] 0,759
Spezifische unerwünschte Ereignisse^j					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE ^k)	652	n. e. 20 (3,1)	650	n. e. 4 (0,6)	4,64 [1,58; 13,62] 0,002
Knochenschmerzen (PT, schwere UE ^k)	652	n. e. 8 (1,2)	650	n. e. 19 (2,9)	0,35 [0,15; 0,80] 0,009
Hypertonie (PT, schwere UE ^k)	652	n. e. 43 (6,6)	650	n. e. 20 (3,1)	1,81 [1,06; 3,09] 0,027
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Da nur das 1. Ereignis innerhalb des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse erfasst wurde, ist eine Effektschätzung für die Einzelkomponenten des Endpunkts nicht sinnvoll interpretierbar. ^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10). ^d 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). ^e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.					

Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<p>^f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite für BPI-SF Item 9a-g: 0 bis 70, für BPI-SF Item 3-6: 0-40).</p> <p>^g Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0-16).</p> <p>^h Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen basieren auf dem Safety-Update und beinhalten auch Ereignisse, die der pharmazeutische Unternehmer als erkrankungsbezogen definiert hat.</p> <p>ⁱ UEs, die zum Abbruch von Darolutamid bzw. Placebo oder Docetaxel führten.</p> <p>^j Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.</p> <p>^k operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; ADT = Androgendeprivationstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DRS-P = Disease related Symptoms-Physical; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NFPSI 17 = National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; TSE = Treatment Side Effects; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

ca. 2590 - 3640 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nubeqa (Wirkstoff: Darolutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Darolutamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie	
Darolutamid	45 213,72 €
Docetaxel	2 939,04 €
ggf. Prednison oder Prednisolon	39,30 € - 42,93 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €
Gesamt:	49 436,46 € - 52 386,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €
Apalutamid	35 408,65 €
Gesamt:	36 692,35 € - 39 599,57 €
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €
Enzalutamid	39 933,87 €
Gesamt	41 217,57 € - 44 124,79 €
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	47,82 € - 52,23 €
Gesamt:	2 788,47 € - 5 700,11 €
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Docetaxel	2 939,04 €
ggf. Prednison oder Prednisolon	39,30 € - 42,93 €
Gesamt:	4 222,74 € - 7 172,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient / Jahr	Kosten/ Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	100 €	1	6	600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	100 €	1	6	600 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da im vorliegenden Beschluss ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:

Relugolix (Orgovyx).

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 11.10.2023 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Darolutamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 25. August 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hc



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Darolutamid
- **Handelsname:** Nubeqa
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-928)

Modul 1

(PDF 399,60 kB)

Modul 2

(PDF 335,07 kB)

Modul 3A

(PDF 899,16 kB)

Modul 4A

(PDF 27,71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7,99 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Darolutamid (Nubeqa)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/934/>

03.07.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, h
Nubequa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem
Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer
Androgenentzugstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und
Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne
Prednison oder Prednisolon

Stand der Information: Juni 2022

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten
Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem
5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-
BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im
Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie
spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine
Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 5a Abs. 3 SGB V.*

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,62 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 132,38 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
 - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Darolutamid - 2023-04-01-D-928*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hc
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed [\(Tipps zur Nutzung\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. August 2023 um 12:59 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Darolutamid**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	21.07.2023
Novartis Radiopharmaceuticals GmbH	20.07.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.2023
Astellas Pharma GmbH	24.07.2023
DGHO, DGU	25.07.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH						
Fr. Dr. Stäbler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Dr-Burkhardt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Beinhauer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Hogger	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Novartis Radiopharmaceuticals GmbH						
Fr. Dr. Langhorst	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Jost	ja	nein	nein	nein	nein	ja
v fa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Astellas Pharma GmbH						
Hr. Dornstauder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Renninger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGU						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Hammerer	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Fr. Prof. Dr. von Amsberg	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	21. Juli.2023
Stellungnahme zu	Darolutamid / NUBEQA®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (im Folgenden kurz BAYER) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 03. Juli 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Darolutamid (NUBEQA®) zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) [1].</p> <p>NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen und zur Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie (ADT) [2].</p> <p>BAYER stimmt mit der Einstufung des IQWiG darin überein, dass zur Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel gegenüber ADT und Docetaxel vorliegt. Diese Einstufung beruht auf der erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität sowie einer guten Verträglichkeit und Sicherheit.</p> <p>Im Folgenden werden die Ergebnisse der Endpunktkategorien, auf denen die Zusatznutzenableitung basiert, noch einmal zusammengefasst:</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Mortalität</u></p> <p>Der Eintritt in das metastasierte Stadium, mit dem Auftreten von Fernmetastasen, stellt für Patienten mit Prostatakarzinom einen entscheidenden Einschnitt dar, da in diesem Stadium keine Heilung mehr möglich ist und die weitere Behandlung einen palliativen Charakter hat. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt in diesem Stadium das wichtigste Therapieziel dar, das für die Patienten eine sehr hohe Relevanz hat [3-9].</p> <p>Der große Vorteil von Darolutamid zeigt sich darin, dass der Wirkstoff in Kombination mit ADT und Docetaxel das Mortalitätsrisiko gegenüber ADT und Docetaxel (einem bisherigen Behandlungsstandard gemäß S3-Leitlinie) um 32,5% reduziert. Somit stellt Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel einen neuen Therapiestandard dar, der eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen bietet.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Auch in Bezug auf die krankheitsbedingte Symptomatik erwies sich Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel als hochwirksam; sowohl die Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen als auch die Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen wurden signifikant verlängert. Es wurden zudem keine Effektmodifikationen hinsichtlich der Wirksamkeit ermittelt. Das bedeutet, dass die Wirksamkeit der Behandlung nicht von spezifischen Faktoren wie dem</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alter der Patienten, dem Geschlecht oder anderen klinischen Merkmalen abhängig ist.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>In der ARASENS-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben und es konnte gezeigt werden, dass diese während der Behandlung erhalten werden kann. In einem Krankheitsstadium wie dem mHSPC wäre eine Verschlechterung der Lebensqualität zu erwarten, da der hohe Leidensdruck i.d.R. zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie er in der ARASENS-Studie gezeigt werden konnte, spielt somit für Patienten mit mHSPC eine sehr wichtige Rolle.</p> <p><u>Verträglichkeit</u></p> <p>Obwohl Darolutamid zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie bestehend aus ADT und Docetaxel verabreicht wurde, war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) in beiden Studienarmen insgesamt vergleichbar. Dies ist auf das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid zurückzuführen.</p> <p>Gemäß der IQWiG-Nutzenbewertung bestehen überwiegend positive Effekte, insbesondere eine verlängerte Überlebenszeit bei Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel im Vergleich zu ADT und Docetaxel [1]. Das IQWiG geht davon aus, dass die positiven Effekte nicht von den seltenen negativen Effekten bei den Nebenwirkungen infrage gestellt werden [1].</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Gesamtschau verlängert Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel das Gesamtüberleben erheblich. Gleichzeitig bleibt die Lebensqualität erhalten und es ist eine gute Verträglichkeit und Sicherheit gewährleistet. Daraus ergibt sich, analog zur Einschätzung des IQWiG, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel gegenüber der Vergleichstherapie ADT und Docetaxel.</p> <p>BAYER möchte im Folgenden die Möglichkeit ergreifen, durch diese Stellungnahme zu folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vorliegen von geeigneten Endpunkten und Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität• Einstufung des Endpunkts Stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] 3) als schweres / schwerwiegendes Symptom• Analyse des Endpunkts Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF 9a-g)• Analyse der Subskala DRS-P (krankheitsbezogene körperliche Symptome)• Benennung von Relugolix® als Kombinationspartner	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.29 (S. 38)	<p>Valide Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der relevanten ARASENS-Studie mittels des NFPSI-17-Fragebogens erhoben</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität die weiteren 3 Items der Subskalen DRS-E und FWB weder geeignet wären, um das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vollständig abzubilden, noch könnten sie spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden. Weiterhin schreibt das IQWiG, dass die Entwickler des National Comprehensive Cancer Network / Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-17-Fragebogens (NFPSI-17) das Instrument nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet hätten.</p> <p><u>Position von BAYER:</u></p> <p>Der Erhalt einer hohen Lebensqualität ist für die mHSPC-Patienten von besonderer Bedeutung und wurde anhand des NFPSI-17-Gesamtscores, der Subskala NFPSI-FWB (Lebenslust,</p>	<p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen des NFPSI-17 vor. Der NFPSI-17 ist ein Instrument des Functional-Assessment-of-Chronic-Illness[FACIT]-Fragebogensystems und wurde aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) abgeleitet. Der NFPSI-17 wurde zur Erhebung der Symptomatik bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickelt und besteht aus insgesamt 17 Items. Die ersten 10 Items umfassen Symptome der Erkrankung und werden zur Subskala DRS-P zusammengefasst. Item 11 fragt nach der emotionalen Belastung durch die Symptomatik und bildet eine eigene Subskala (Disease-related Symptoms – Emotional [DRS-E]). Die Items 12 bis 15 fragen Nebenwirkungen der Behandlung ab und bilden eine eigene Subskala (TSE). Die Items 16 und 17 fragen nach der allgemeinen Lebensqualität und bilden die Subskala FWB (Function and Well-Being). Für die 4 Subskalen können jeweils Subscores gebildet werden, darüber hinaus ist gemäß Scoring Guidelines auch die Bildung eines Gesamtscores über alle 17 Items vorgesehen (NFPSI-17 Total). Die Subskalen DRS-P und TSE können eindeutig der Symptomatik zugeordnet werden. Die weiteren 3 Items der Subskalen DRS-E und FWB werden nicht als geeignet erachtet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität) und der Subskala DRS-E (Krankheitsbezogene emotionale Symptome) dargestellt.</p> <p>Der NFPSI-17 wurde basierend auf dem etablierten und validierten Messinstrument Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) entwickelt, dessen Gesamtscore bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität anerkannt wurde [10-12]. Der Gesamtscore des FACT-P setzt sich aus Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden, sozialen / familiären Wohlbefinden, emotionalen Wohlbefinden und funktionalen Wohlbefinden zusammen. Die Items des NFPSI-17 stellen dabei eine Auswahl der Items des FACT-P dar, die von Patienten und medizinischen Experten als am relevantesten eingestuft wurden, ergänzt um die Items BP1: „Ich habe Knochenschmerzen“, HI7: „Ich bin erschöpft“ und NCCN2: „Ich habe eine Schwäche in meinen Beinen“ [13].</p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG ordnen die Entwickler des NFPSI-17-Fragebogens das Instrument, das für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickelt wurde, explizit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu [14, 15]. Diese wird unter anderem anhand der Folgen der Krankheit und der Behandlung wie Fatigue, Schmerzen, Darm- und Urinprobleme, sexuelle</p>	<p>Lebensqualität vollständig abzubilden. Sie können auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Subskalen DRS-P und TSE zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Funktionsstörung, emotionaler Stress, periphere Neuropathie und Appetitlosigkeit erhoben. Die einzelnen Items werden nicht als Symptom, sondern als „symptom and concern“ bezeichnet. Demnach ist es das bevorzugte Instrument zur Erfassung der Lebensqualität in diesem Stadium.</p> <p>Der Experte David Cella, der maßgeblich an der Entwicklung des NFPSI-17 beteiligt war, schreibt konkret zu der Einschätzung des IQWiG:</p> <p><i>“For the past 20 years, I have published several sets of questions to address the most important symptoms and concerns of people with prostate cancer. I can say without ambiguity that we have always been concerned with capturing a representative range of concerns that are important to people with prostate cancer. In our interviews that drive item development and selection, our content selection is based on input from men with prostate cancer and expert clinicians, typically in a 3:1 ratio (patient:clinician). In our concept elicitation interviews, we are sure to be clear that patient quality of life is our primary concern. After gathering spontaneous input, we then inquire specifically about symptoms of disease, side effects of treatment, physical function, social function, and mental function, and we conclude with questions about life satisfaction and quality</i></p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>of life. Indeed, the NCCN FACT FPSI-17 (NFPSI-17), developed from patient and expert input, includes questions on life appreciation and quality of life. It is clear that our intention, and our product, reflect what is understood to be health-related quality of life. As an aside, although both the FACT-P and NFPSI-17 are available for use in clinical research, for clinical trials of drug therapies we generally recommend the NFPSI-17 as the preferred measure of prostate cancer symptoms and quality of life, as it includes defined subscales and a total score that reflect the most important concerns of patients with advanced prostate cancer” [15].</i></p> <p>Die Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist ein multidimensionales Konstrukt, das die subjektive Wahrnehmung eines Patienten über die Auswirkung seiner Krankheit und Behandlung auf sein tägliches Leben sowie seine körperliche, psychische und soziale Funktionsfähigkeit erfasst [16]. Die von diesem Konstrukt umfassten Dimensionen stehen in komplexer Wechselwirkung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch den patientenberichteten Fragebogen NFPSI-17 vollumfänglich abgedeckt, dessen Subskalen jedoch auch an sich direkt patientenrelevant sind:</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> Mittels der Items der Subskala FWB wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt durch den Patienten erhoben (Item GF3: „Ich kann mein Leben genießen“, Item GF7: „Ich bin derzeit zufrieden mit meinem Leben“). Diese Fragen zielen darauf ab, dass der Patient seine Lebensqualität als Ganzes resümiert und umfassen demnach die körperliche, psychische und soziale Funktionsfähigkeit. Einschränkungen in einem der Bereiche durch die Behandlung oder die Erkrankung würden die Einstufung dieser Items durch den Patienten beeinflussen. Die Fähigkeit, das Leben zu genießen und zufrieden zu sein ergibt sich unter anderem aus den sozialen Interaktionen und Beziehungen, die ein Mensch hat. Menschen, die soziale Interaktionen haben, sind deutlich glücklicher und zufriedener mit ihrem Leben [17]. Das Fehlen von sozialen Interaktionen führt zur Einsamkeit und zu erhöhter Morbidität und Mortalität [18]. Die Items der Subskala FWB decken somit die körperliche, psychische und soziale Komponente der Lebensqualität ab und sollten im Rahmen der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigt werden. Im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit 	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prostatakarzinom insbesondere durch Einschränkungen bei der Harn-, Sexual- und Darmfunktion beeinträchtigt [13, 19]. Diese Einschränkungen werden mittels des NFPSI-17 direkt durch den Patienten bewertet (Item P7: „Ich habe Schwierigkeiten beim Wasserlassen“, Item GS7: „Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden“, Item P6: „Ich habe Probleme mit dem Stuhlgang“). Auch weitere Folgen der Krankheit und Behandlung wie Schmerz und Appetitlosigkeit haben direkten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und werden daher ebenfalls mittels des NFPSI-17 erhoben (GP4: „Ich habe Schmerzen“, P7: „Meine Schmerzen hindern mich daran, Dinge zu tun, die ich tun möchte“, C6: „Ich habe guten Appetit“) [13]. Probleme bei den körperlichen Grundfunktionen, wie Verdauung und Ausscheidung, sowie Schmerzen sind im Alltag der Patienten mit Prostatakarzinom oftmals dauerhaft präsent. Aufgrund dieser körperlichen Beschwerden und Einschränkungen können Patienten möglicherweise nur eingeschränkt an sozialen Interaktionen teilnehmen. Die dauerhafte Belastung kann auch erhebliche emotionale Auswirkungen haben und die psychische Gesundheit der Patienten beeinträchtigen.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Am meisten sorgen sich Patienten mit Prostatakarzinom um fehlende Energie, daher ist die Abfrage von Fatigue essentiell für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Item GP1: „Mir fehlt es an Energie“, Item HI7: „Ich bin erschöpft“) [13]. Sich kraftlos und erschöpft zu fühlen ist zunächst eine körperliche Einschränkung. Dennoch führt dieser Zustand auch schnell zur mentalen und psychischen Belastung. Energielosigkeit und Erschöpfung können Patienten zusätzlich daran hindern, am alltäglichen Sozialleben teilzunehmen [20]. • Die psychische Komponente spiegelt sich direkt in der Sorge vor der Verschlechterung des Zustands wider (Subskala DRS-E: „Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird“) [13]. Diese Komponente drückt kein akutes Symptom aus, sondern die Sorge vor der Zukunft im Zusammenhang mit der Verschlechterung der Erkrankung und misst damit auch die psychische Belastung der Patienten. <p>Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) schließt den NFPSI als Messinstrument der Lebensqualität in ihre Bewertung ein („QoL of patients during the study was evaluated with the NCCN-FACT-FPSI-17 [...]“, S. 79) [21].</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend geht aus den obigen Ausführungen hervor, dass der NFPSI-17-Gesamtscore, und insbesondere die Subscores DRS-E und FWB die gesundheitsbezogene Lebensqualität valide erheben und alle Dimensionen dieses komplexen Konstrukts abdecken.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Einschluss des NFPSI-17-Gesamtscores, sowie insbesondere der Subscores DRS-E und FWB in die Bewertung als valides Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	
<p>I.39 (S. 48)</p> <p>I.45 (S. 54)</p> <p>I.46 (S. 55) Tab. 18</p>	<p>Einstufung des Endpunkts stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) als schweres / schwerwiegendes Symptom</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass der Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet würde. Das läge darin begründet, dass der Score für den stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) zu Studienbeginn bei einem Großteil der Patienten keinen oder milden Schmerz anzeigte.</p>	<p>In der Studie ARASENS wurden Daten zu Schmerzen patientenberichtet über den Brief Pain Inventory - Short form Fragebogen (BPI-SF) erhoben.</p> <p>Stärkster Schmerz</p> <p>Für den Endpunkt stärkster Schmerz, erhoben anhand des Item 3 des BPI-SF, zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT im Vergleich zum Kontrollarm.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daraus resultiert, dass für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) das Ausmaß des Effekts als nicht schwerwiegendes / nicht schweres Symptom / Folgekomplikation nicht mehr als geringfügig wäre.</p> <p><u>Position von BAYER:</u></p> <p>Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen hat in der palliativen Situation einen sehr hohen Stellenwert. Besonders der Knochenschmerz, verursacht durch Knochenmetastasen, stellt das deutlichste und belastendste Symptom für Patienten mit Prostatakarzinom im metastasierten Stadium dar. Dieser Schmerz führt zu einem hohen Leidensdruck und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [22-24]. So zeigen mehr als 70% der Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung häufig mittlere oder starke Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen [9, 25]. Die Vermeidung (bzw. das Hinauszögern) des Auftretens und der Verschlimmerung von Schmerzen ist deshalb eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms [9].</p>	<p>Beeinträchtigung durch Schmerz</p> <p>Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben anhand der Items 9a-g des BPI-SF, zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p>Schmerzintensität</p> <p>Weiterhin liegen für die Schmerzintensität Auswertungen des BPI-SF zu den Items 3-6 vor. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sie werden daher nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Schmerzen der Patienten wurden in der ARASENS-Studie mittels des Fragebogens BPI-SF erhoben. Dabei stuften die Patienten den stärksten Schmerz in den letzten 24 Stunden (BPI-SF Item 3) auf einer Skala von 0 (=kein Schmerz) bis 10 (=schlimmster vorstellbarer Schmerz) ein. Es wurde die Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung des BPI-SF Item 3 um mindestens 2 Punkte analysiert. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit ADT und Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,847 [0,733; 0,977]; p-Wert: 0,0219).</p> <p>Dabei berichtete ein Großteil der Patienten zu Baseline keinen oder milden Schmerz (0 [kein Schmerz]: 40.8%; 1-3 [milder Schmerz]: 35.2%). Bei einer relevanten Verschlechterung um mindestens zwei Punkte bedeutet dies allerdings, dass Patienten, die zuvor schmerzfrei waren, nach der Verschlechterung mindestens von milden Schmerzen betroffen waren. Patienten, die zuvor milde Schmerzen hatten, litten nach der Verschlechterung unter mindestens moderaten Schmerzen.</p> <p>Dabei ist insbesondere zu beachten, dass in der ARASENS-Studie bereits zu Baseline 42,9% der Patienten im Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel-Arm und 40.7% der Patienten</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Placebo in Kombination mit ADT und Docetaxel -Arm Analgetika einnahmen. Während der Studie erhielten dann noch 14,1% der Patienten im Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel-Arm und 17,9% der Patienten im Placebo in Kombination mit ADT und Docetaxel-Arm Opiode. Ein großer Anteil der Patienten stufte ihren Schmerz also ein, während diese bereits mit Schmerzmitteln therapiert wurden.</p> <p>Auch milde und moderate Schmerzen, insbesondere Knochenschmerzen, verlaufen in der vorliegenden Indikation i.d.R. chronisch. Neurowissenschaftliche Befunde zeigen, dass chronischer Schmerz oft kaum noch mit den physiologischen Faktoren zusammenhängt, die ihn ursprünglich auslösten, sondern überwiegend von Lernprozessen determiniert ist. Die Chronifizierung geht mit neurophysiologischen Veränderungen einher, die ihrerseits wiederum mit anderen Symptomen wie Angsterlebnissen, Schlaflosigkeit u. a. im Zusammenhang stehen. Bei chronischen Schmerzpatienten spielt Angst und Hilflosigkeit eine dominierende Rolle, sie leben ständig in der Erwartung von Schmerzen [26]. Auch vor diesem Hintergrund ist die Reduktion von Schmerz ein sehr wichtiges Therapieziel und unterstreicht die Schwere dieses Symptoms.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da es durch die Schmerzprogression zu einem hohen Leidensdruck und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und Verstärkung von Symptomen kommen kann, wird die Schmerzprogression als ein schweres Symptom angesehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Schmerzen sind als schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zu werten. Unter Anwendung der Methodik des IQWiG [27] liegt deshalb für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel im Vergleich zu ADT und Docetaxel vor.</p>	
I.37 (S.46) Tab. 16	<p>Ergänzende Analysen zum Wirksamkeitsendpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG stellt Berechnungen des Wirksamkeitsendpunkts Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) aus dem klinischen Studienbericht in seiner Nutzenbewertung dar.</p> <p><u>Position von BAYER:</u></p> <p>BAYER stimmt der Einschätzung des IQWiG zur Patientenrelevanz des Endpunkts zu und stellt aus Gründen der Vollständigkeit an dieser Stelle weitere Analysen des Endpunkts in Tabelle 1 dar, die den Anforderungen des G-BA zur Ergebnisdarstellung entsprechen. Die Verlaufskurve des Endpunkts ist in Abbildung 1 zu finden.</p> <p>Der Wirksamkeitsendpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) wurde definiert als mittlere Veränderung des BPI-SF-Schmerz-Beeinträchtigungs-Scores, welcher als Mittelwert aus den Items 9a bis 9g berechnet wurde. Ein höherer Wert des Scores impliziert eine größere Beeinträchtigung durch Schmerz.</p> <p>Alle randomisierten Patienten (Full Analysis Set, FAS), die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline aufwiesen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) berechnet, die Schätzung erfolgte</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch die Restricted Maximum Likelihood (REML)-Methode, eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für die individuenspezifischen Effekte angenommen. Das Modell beinhaltet als feste Effekte den Baseline-Wert, die Behandlung, die Zeit in Form des Studientags und die Interaktion aus Behandlung und Zeit; außerdem einen individuenspezifischen Effekt. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte anhand der standardisierten Mittelwertsdifferenz (SMWD; Hedges' g) mit einer Irrelevanzschwelle von 0,2. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>Bezüglich der Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Mittelwertsdifferenz [MWD] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: -0,25 [-0,43; -0,07], p-Wert: 0,0066) zugunsten von Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel, die Irrelevanzschwelle von 0,2 wurde jedoch nicht unterschritten (SMWD [95%-KI]: -0,15 [-0,27; -0,04], p-Wert: 0,0067) [28].</p>	

Tabelle 1: Ergebnisse für mittlere Veränderung von Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel				Placebo + ADT + Docetaxel				Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	N	Baseline MW (SD)	N	Adjustierte Veränderung MW (SD)	MWD [95%-KI], p-Wert SMWD [95%-KI], p-Wert
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	632	1,48 (2,00)	618	0,33 (0,06)	634	1,39 (1,92)	617	0,58 (0,07)	-0,25 [-0,43; -0,07], 0,0066 -0,15 [-0,27; -0,04], 0,0067
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung; SMWD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz Eine MWD / SMWD < 0 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.									

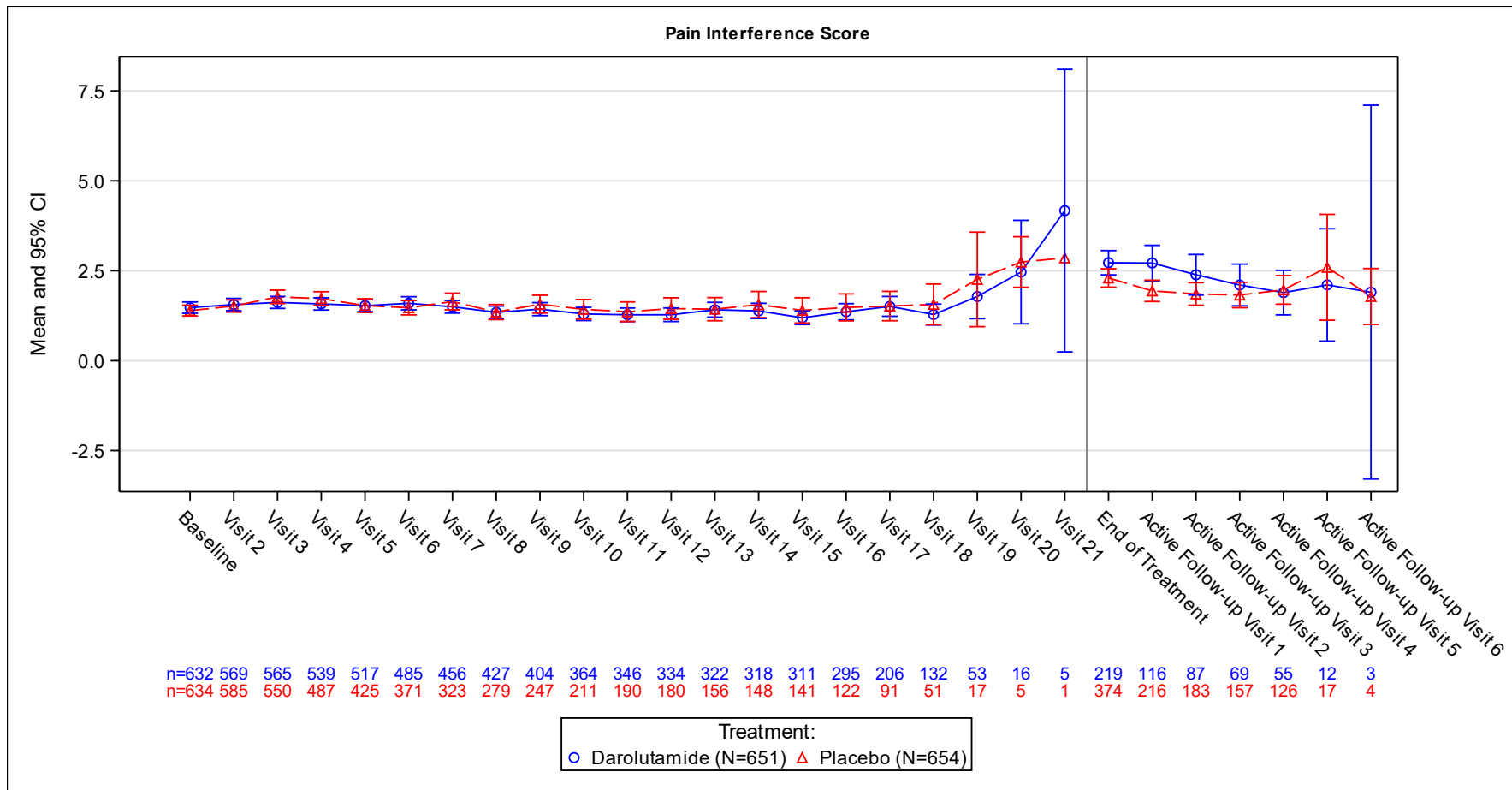


Abbildung 1: Verlaufskurve für Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) (Studie ARASENS, FAS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.30 (S. 39)	<p>Ergänzende Analysen zum Wirksamkeitsendpunkt NFPSI DRS-P (krankheitsbezogene körperliche Symptome)</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt NFPSI DRS-P ein, stellt jedoch das in der relevanten Studie ARASENS präspezifizierte Responsekriterium in Frage. Es wird angebracht, dass es mindestens einer Veränderung um 15% der Skalenspannweite eines Instruments bedürfe, damit es hinreichend sicher eine für die Patienten spürbare Veränderung abbildet. Bei diesem Erhebungsinstrument mit einer Skalenspannweite von 0 bis 40 entspräche das einer Veränderung um mindestens 6 Punkte.</p> <p><u>Position von BAYER:</u></p> <p>BAYER stellt an dieser Stelle weitere Analysen mit dem angepassten Responsekriterium des Endpunkts in Tabelle 2 dar, um den Anforderungen des G-BA zur Ergebnisdarstellung zu entsprechen. Die Kaplan-Meier-Kurve der Analyse ist in Abbildung 2 abgebildet.</p> <p>Dazu wurden post-hoc-Analysen zum Wirksamkeitsendpunkt NFPSI DRS-P durchgeführt [28]. Dieser wurde definiert als Zeit ab</p>	<p>Für die Subskala DRS-P legt der pharmazeutische Unternehmer präspezifizierte Responderanalysen für die erstmalige Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 40) vor. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Vorgaben der Modulvorlage hinsichtlich von Responsekriterien bei komplexen Skalen. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer entsprechend korrigierte Analysen nach, die für die Bewertung herangezogen werden. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung des NFPSI DRS-P um mindestens 6 Punkte.</p> <p>Beim NFPSI DRS-P stuften die Patienten die Schwere ihrer physischen Symptome (Energielosigkeit, Schmerz, Beschwerden beim Wasserlassen, Gewichtsverlust, Knochenschmerz, Fatigue, Schwäche in den Beinen, schmerzbedingte Einschränkungen, Appetit, Schlafverhalten) auf einer Skala von 0 (=überhaupt nicht) bis 4 (=sehr) ein. Der NFPSI DRS-P berechnete sich dann als Mittelwert über die physischen Symptome.</p> <p>Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung und ALP aus dem IxRS durchgeführt. Das Hazard Ratio (HR) sowie das 95%-KI wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.</p> <p>Patienten ohne Verschlechterung des NFPSI DRS-P um mindestens 6 Punkte bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Erhebung des NFPSI 17 zensiert. Patienten ohne Follow-up bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung des NFPSI 17 oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bezüglich Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbezogenen körperlichen Symptome (NFPSI-DRS-P) um mindestens 6 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Darolutamid und Placebo, jeweils in Kombination mit ADT und Docetaxel.	

Tabelle 2: Ergebnisse für NFPSI-DRS-P (krankheitsbezogene körperliche Symptome, erstmalige Verschlechterung um mindestens 6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARASENS, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT + Docetaxel		Placebo + ADT + Docetaxel		Darolutamid + ADT + Docetaxel vs. Placebo + ADT + Docetaxel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NFPSI DRS-P (krankheitsbezogenen körperlichen Symptome) um mindestens 6 Punkte	386/651 (59,3)	13,9 [13,1; 19,3]	370/654 (56,6)	13,8 [11,0; 16,4]	0,902 [0,781; 1,041] 0,1560
ADT: Androgendeprivationstherapie; NFPSI DRS-P: National Comprehensive Cancer Network / Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index – krankheitsbezogene körperliche Symptome; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.					

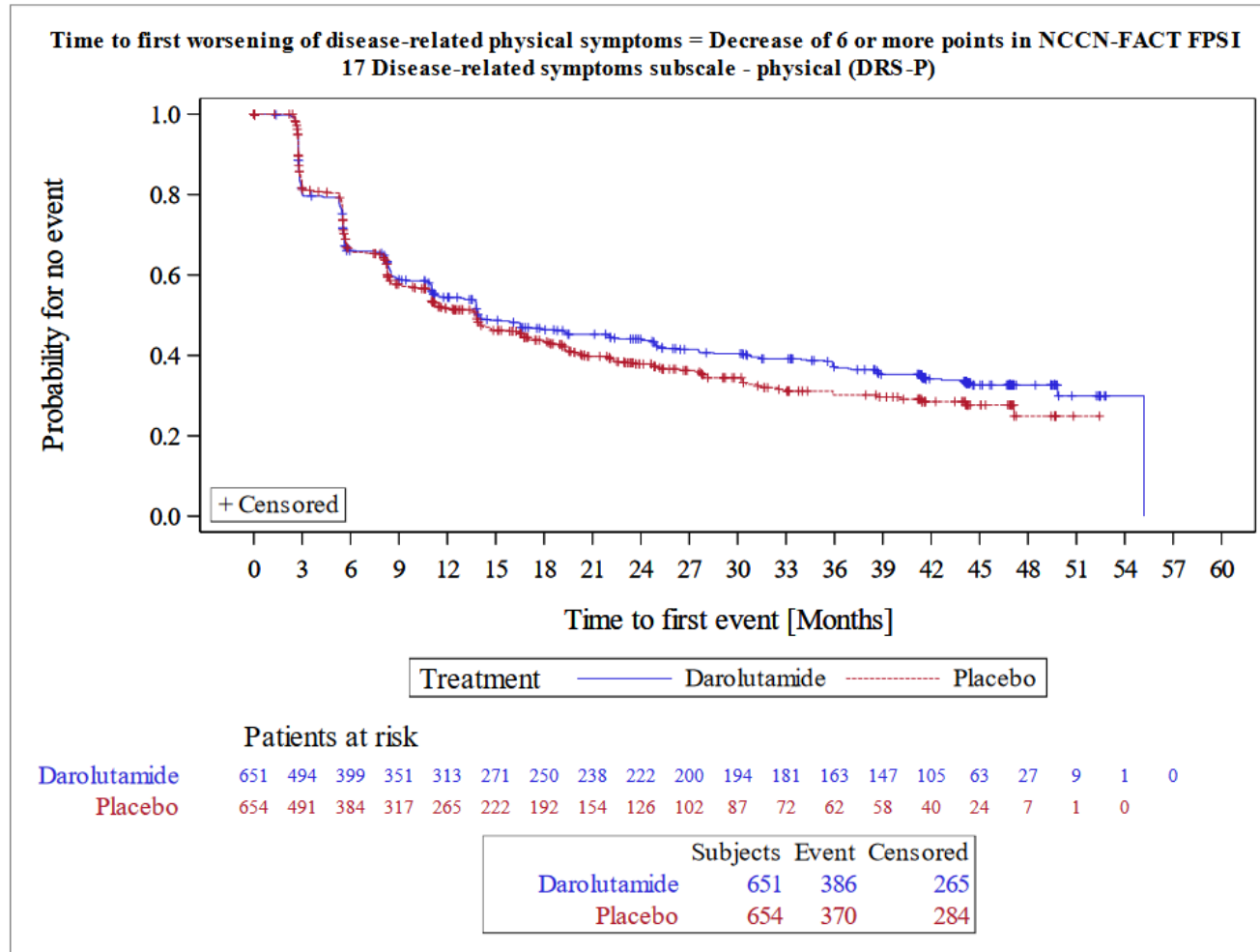


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für NFPSI-DRS-P (krankheitsbezogene körperliche Symptome, erstmalige Verschlechterung um mindestens 6 Punkte) (Studie ARASENS, FAS)
 DRS-P: Krankheitsbezogene körperliche Symptome; NCCN-FACT FPSI: National Comprehensive Cancer Network / Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	<p>Benennung von Relugolix® als Kombinationspartner</p> <p><u>Entwurf des G-BA für das Stellungnahmeverfahren:</u></p> <p>Der G-BA schlägt in seinem Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, für das Anwendungsgebiet von Darolutamid Relugolix® vor [29].</p> <p><u>Position von BAYER:</u></p> <p>Die Rechtsgrundlage für die Benennung von Kombinationen ist § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach scheidet eine Benennung allerdings aus, wenn der G-BA feststellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. So liegt es hier. Eine Kombinationsbenennung scheidet daher hier aus.</p> <p>Nach der aktuell (Stand: 21.07.2023) noch geltenden Rechtslage ist nach § 35a Abs. 3 Satz 4 in Verbindung mit Absatz 1d Satz 1 SGB V ein Antrag des pharmazeutischen Unternehmers erforderlich, damit der G-BA diese Feststellung treffen kann. Mit dem in Kürze zu erwartenden Inkrafttreten der Änderungen durch das Arzneimittel-</p>	<p>Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:</p> <p>Relugolix (Orgovyx).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) stellt der G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsbeschlusses einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ohne Antrag des pharmazeutischen Unternehmers fest und benennt in dem Fall keine Kombination.</p> <p>Im Fall von Darolutamid ist zu erwarten, dass der G-BA seinen Nutzenbewertungsbeschluss aufgrund der neuen Rechtslage erlassen wird (§ 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V in der Fassung des am 23.06.2023 vom Deutschen Bundestag verabschiedeten ALBVVG). Ein Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf Feststellung, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt, ist dementsprechend nicht erforderlich.</p> <p>Allerdings ist aufgrund des aktuellen Zeitraums zwischen Verabschiedung und dem noch nicht konkret terminierten Inkrafttreten des Gesetzes unklar, wie die Rechtslage zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses im September sein wird.</p> <p>Wir beantragen daher höchst vorsorglich, dass der G-BA feststellen möge, dass die Kombination von Darolutamid und ADT (Relugolix®) und Docetaxel einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Gleichzeitig bitten wir höflich, uns mitzuteilen, wenn ein solcher Antrag in anderer Form erfolgen müsste oder weitere,</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über die im Rahmen des Dossiers zur Nutzenbewertung hinausgehende Nachweise erforderlich sein sollten.</p> <p>Unabhängig von der (fehlenden) Erfordernis eines Antrags steht jedenfalls inhaltlich fest, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass ein erheblicher Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel vorliegt. Eine Benennung von Relugolix® als Arzneimittel, das aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann, ist dementsprechend nicht zulässig.</p> <p>Lediglich hilfsweise sei angemerkt, dass der Entwurf für die Benennung als Kombinationstherapie intransparent ist. Es sind keine wirkstoffspezifischen Gründe angegeben, die den G-BA zu der Einstufung veranlasst haben. Dadurch wird es den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen unverhältnismäßig erschwert, zu dem Entwurf Stellung zu nehmen.</p> <p>Aufgrund der zuvor aufgeführten Punkte beantragt BAYER, keine Benennung von Relugolix® als möglichem Kombinationspartner für Darolutamid festzustellen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Rücknahme des Entwurfs für die Benennung einer Kombinationstherapie im Sinne des § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V von Darolutamid mit Relugolix®.	

Referenzliste

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Darolutamid (Prostatakarzinom), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023.
2. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Februar. 2023.
3. Sanford MT, Greene KL, Carroll PR. The argument for palliative care in prostate cancer. *Translational andrology and urology*. 2013;2(4):278-80.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):352-60.
6. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, 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*. 2019;37(32):2974-86.
7. Cattrini C, Castro E, Lozano R, Zanardi E, Rubagotti A, Boccardo F, et al. Current Treatment Options for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers*. 2019;11(9):1355.
8. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24.
9. Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.2, Stand: Oktober. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf. [Zugriff am: 11.01.2022]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). 2021. [Zugriff am: 19. November 2021]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6934/2020-10-15_AM-RL-XII_Darolutamid_D-543_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.07.2023]

13. Victorson DE, Beaumont JL, Rosenbloom SK, Shevrin D, Cella D. Efficient assessment of the most important symptoms in advanced prostate cancer: the NCCN/FACT-P Symptom Index. *Psychooncology*. 2011;20(9):977-83.
14. Beaumont JL, Butt Z, Li R, Cella D. Meaningful differences and validity for the NCCN/FACT-P Symptom Index: An analysis of the ALSYMPCA data. *Cancer*. 2019;125(11):1877-85.
15. Prof. Dr. David Cella. E-Mail Prof. Cella vom 05.07. 2023.
16. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of Health Related Quality of Life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2005.
17. Diener E, Seligman ME. Very happy people. *Psychol Sci*. 2002;13(1):81-4.
18. Cacioppo JT, Cacioppo S, Capitanio JP, Cole SW. The neuroendocrinology of social isolation. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:733-67.
19. Eton DT, Lepore SJ. Prostate cancer and health-related quality of life: a review of the literature. *Psychooncology*. 2002;11(4):307-26.
20. Davey CH, Weibel AR, Sehgal AR, Voss JG, Huml A. Fatigue in Individuals with End Stage Renal Disease. *Nephrol Nurs J*. 2019;46(5):497-508.
21. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) für NUBEQA®. 2023.
22. von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *European Journal of Cancer*. 2017;71:80-94.
23. Bader P, Ehtle D, Fonteyne V, Livadas K, De Meerleer G, Paez Borda A, et al. Prostate cancer pain management: EAU guidelines on pain management. *World J Urol*. 2012;30(5):677-86.
24. Gater A, Abetz-Webb L, Battersby C, Parasuraman B, McIntosh S, Nathan F, et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:88.
25. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(20):6243s-9s.
26. Horlemann J, Zieglgänsberger W. Schmerzverarbeitung, Schmerzgedächtnis und Schlafqualität. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009;134 Suppl 4:S127-31. Schmerzverarbeitung, Schmerzgedächtnis und Schlafqualität.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01. 2022.
28. Bayer AG. Zusatzanalysen der Studie ARASENS, Stand:19.07. 2023.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V - Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Darolutamid. 2023.

5.2 Stellungnahme der Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Datum	20. Juli 2023
Stellungnahme zu	Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) Vorgangsnummer 2023-04-01-D-928 Dossierbewertung Darolutamid (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-21. Version: 1.0. Stand: 26.06.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1584
Stellungnahme von	Novartis Radiopharmaceuticals GmbH Roonstr. 25 90429 Nürnberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Novartis Radiopharmaceuticals GmbH hat mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Pluvicto®) seit Januar 2023 ein hochwirksames Präparat im Anwendungsgebiet des mCRPC auf dem Markt. Darüber hinaus läuft für Pluvicto eine Phase-III-Studie in der Indikation mHSPC (Studie PSMAddition). Vor diesem Hintergrund nimmt die Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nachfolgend als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Nutzenbewertung des IQWiG für Darolutamid [1] Stellung.</p>	
<p>Gegenstand der frühen Nutzenbewertung des Wirkstoffs Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie ist das neue Anwendungsgebiet „zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) „</p> <p>Zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiG zu Darolutamid [1] wird im nächsten Abschnitt Stellung genommen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Zusammenfassend ordnet das IQWiG das Symptom Schmerz in die Kategorie „nicht schwerwiegend“ ein und ordnet den statistisch signifikanten Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT in der Konsequenz in seinem Ausmaß als nicht mehr als geringfügig ein [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Novartis Radiopharmaceuticals erscheint eine Kategorisierung von Schmerz in der Indikation mHSPC als „nicht schwerwiegendes/ nicht schweres Symptom/Folgekomplikation“ nicht zutreffend - vielmehr sollte vor dem Hintergrund des Leidensdrucks der Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet der Endpunkt Schmerz als bedeutsam angesehen und der Kategorie „schwerwiegendes Symptom“ zugeordnet werden.</p>	<p>In der Studie ARASENS wurden Daten zu Schmerzen patientenberichtet über den Brief Pain Inventory - Short form Fragebogen (BPI-SF) erhoben.</p> <p>Stärkster Schmerz Für den Endpunkt stärkster Schmerz, erhoben anhand des Item 3 des BPI-SF, zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p>Beeinträchtigung durch Schmerz Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben anhand der Items 9a-g des BPI-SF, zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.</p> <p>Schmerzintensität</p>

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Weiterhin liegen für die Schmerzintensität Auswertungen des BPI-SF zu den Items 3-6 vor. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sie werden daher nur ergänzend dargestellt.

Literaturverzeichnis

1. Nutzenbewertung des IQWiG zu Olaparib (Prostatakarzinom). Projekt: A23-03. 2023. [zuletzt abgerufen online unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6523/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Darolutamid-D-928.pdf am 06.07.2023]

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.7.2023
Stellungnahme zu	Darolutamid (Nubeqa)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Darolutamid (Nubeqa) Bayer Vital GmbH veröffentlicht.</p> <p>Darolutamid ist im neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest: die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid oder die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid oder die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon</p> <p>Das IQWiG sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die vereinzelt Nachteile bei den Nebenwirkungen stellen nicht die deutlichen Vorteile beim Gesamtüberleben in Frage. Dies entspricht der Einschätzung des Herstellers. Als Arzneimittel, das in einer Kombinationstherapie mit Darolutamid eingesetzt werden kann, wurde vom G-BA im Entwurf Relugolix (Orgovyx) benannt.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Mono-</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind, überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegen-stünde (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arznei-mittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 fest-gestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs gröbste dem anerkannten Stand</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der medizinischen Erkenntnis widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. im Anwendungsgebiet zur Behandlung der HIV-Infektion fiktive Kombinationstherapien aus Fixkombinationen auf grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Ähnlich abwegige Benennungen finden sich im Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen). Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zu-nehmend in Frage.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	24.07.2023
Stellungnahme zu	Darolutamid/Nubeqa
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der am 03. Juli 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Darolutamid, angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie (ADT), im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p>	
<p>Einbindung Sachverständige</p> <p>Das IQWiG erstellte die vorliegende Nutzenbewertung unter Einbindung eines externen Sachverständigen. Laut Nutzenbewertung beinhaltet die Beratung „die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen“.</p> <p>Astellas begrüßt die Einbindung von externen Sachverständigen in die Nutzenbewertung. Gleichzeitig bleibt unklar, welchen Beitrag der Sachverständige genau geleistet hat. Eine transparente Darstellung der Beiträge des externen Sachverständigen und der Fragen des IQWiG wäre hier wünschenswert.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Astellas

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übertragbarkeit der Ergebnisse</p> <p>Der G-BA legte zur Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + Docetaxel + ADT bei Patienten mit mHSPC folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die konventionelle ADT in Kombination mit Apalutamid oder- Die konventionelle ADT in Kombination mit Enzalutamid oder- die konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder- die konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon <p>Darolutamid zeigt nach Einschätzung des IQWiG basierend auf der ARASENS Studie in Kombination mit Docetaxel und einer ADT gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Docetaxel + ADT einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die festgelegte ZVT ist konsistent mit den zurückliegenden Bewertungen im Anwendungsgebiet ¹.</p> <p>Die Wirkmechanismen der taxanbasierten Chemotherapie Docetaxel und der neuen hormonellen Therapien unterscheiden sich grundlegend, was sich auch in den teilweise unterschiedlichen Leitlinienempfehlungen zu Docetaxel und den neuen hormonellen Therapien widerspiegelt².</p>	

Stellungnehmer: Astellas

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nach Kenntnis von Astellas liegen keine Daten zum direkten Vergleich von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber NHT + ADT vor, die eine Aussage darüber zulassen, inwieweit sich die gezeigten Vorteile aus der Studie ARASENS übertragen lassen.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). (2021).
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am 24.07.2023)

5.5 Stellungnahme der DGHO und DGU

Datum	24. Juli 2023
Stellungnahme zu	Darolutamid
Stellungnahme von	DGHO, DGU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Darolutamid (Nubeqa®) ist das dritte Verfahren zu diesem Arzneimittel. Darolutamid wurde jetzt zugelassen zur Behandlung des metastasiertem, 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.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat oder - Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel </td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>						Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	<ul style="list-style-type: none"> - Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat oder - Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel 	erheblich	Hinweis	erheblich	Hinweis		
Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
-	<ul style="list-style-type: none"> - Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat oder - Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel 	erheblich	Hinweis	erheblich	Hinweis																			

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Die Kombination mit Darolutamid wird ein neuer Standard bei Patienten mit mHSPC und Indikation zur Therapie mit ADT + Docetaxel.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vor allem wegen der demographischen Entwicklung an. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>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.</p> <p>Die jeweils neuen Arzneimittel wurden in der Mehrzahl der Studien gegen ADT verglichen.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Tabelle 2: Darolutamid beim mHSPC							
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	skelettales-EFÜ ² (HR ³)	Schmerz ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
ARASENS [4], Dossier	hormonsensitiv, metastasiert	ADT + Docetaxel + Placebo	ADT + Docetaxel + Darolutamid	1305	39,7 vs 51,2 ⁶ 0,609 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,791 p = 0,0138	48,9 vs n.e. ⁸ 0,675 p < 0,0001
¹ N - Anzahl Patienten; ² symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ Schmerz – kombinierter Endpunkt Schmerzprogression, in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.e. nicht erreicht;							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Darolutamid</p> <p>4. 1. Studien</p> <p>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]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hohe Tumorlast (High Volume) 77% - hohes Risiko (High Risk) 70 % - niedrige Tumorlast (Low Volume) 23% <p>Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT liegen aus der Studie ARASENS Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p>
	<p>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen</p> <p>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.</p>	<p>Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation (ADT) – regelhaft infrage kommt. Diesbezüglich sprechen sich Leitlinien</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>übereinstimmend dafür aus, zusätzlich zur konventionellen ADT eine Therapie mit Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateronacetat oder eine Chemotherapie mit Docetaxel durchzuführen. Hintergrund dieser Empfehlungen ist, dass gegenüber einer alleinigen konventionellen ADT sowohl durch Kombination mit Docetaxel als auch durch Kombination mit den anderen genannten Therapien relevante Vorteile im therapeutischen Nutzen gezeigt werden konnten.</p> <p>Die Leitlinien berücksichtigen bei den Empfehlungen, dass in den Zulassungsstudien für Docetaxel und Abirateronacetat (plus Prednison/Prednisolon) die Studienpopulationen anhand des Metastasierungsmusters bzw. des Gleason Scores auf unterschiedliche Art definiert wurden. In der Zulassungsstudie CHAARTED für Docetaxel wurden die Patienten hinsichtlich der Tumorlast in high und low volume eingeteilt. In die zulassungsrelevante Studie LATITUDE von Abirateronacetat wurden nur Patienten</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eingeschlossen, die de novo metastasiert waren und ein Hochrisikoprofil hatten. Die S3 Leitlinie nimmt daher eine Einteilung der Patienten nach high und low volume sowie high und low risk vor.</p> <p>Die Fachgesellschaften folgen in ihrer schriftlichen Äußerung der Einteilung der Leitlinien, merken jedoch an, dass die Daten zu den Patienten mit niedriger Tumorlast uneinheitlich sind und die Chemotherapie unabhängig von der Tumorlast von Vorteil sein kann.</p> <p>In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Abirateronacetat wurde für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem Prostatakarzinom für die Kombinationstherapie mit ADT und Prednison oder Prednisolon ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen ADT festgestellt (Beschluss vom 07.06.2018). In der Nutzenbewertung zu Apalutamid in Kombination mit ADT konnte für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT kein Zusatznutzen fest-gestellt werden (Beschluss vom 20.08.2020). Ebenso hat der G-BA für Enzalutamid in Kombi-nation mit einer ADT keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) festgestellt (Beschluss vom 15.12.2021).</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz werden die Behandlungsoptionen Apalutamid, Enzalutamid sowie Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon - alle Behandlungsoptionen jeweils in Kombination mit konventioneller Androgendeprivation - als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien erachtet. Nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom stellt entsprechend der Zulassung zudem Abirateronacetat in</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination mit Prednison oder Prednisolon und konventioneller Androgendeprivation eine weitere gleichermaßen geeignete Vergleichstherapie dar.</p> <p>Unter konventioneller Androgendeprivation wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Diesbezüglich konnte für den GnRH-Antagonisten Relugolix in keiner Patientengruppe ein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 06.04.2023).</p>
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p>Das Ausmaß des erzielten Vorteils im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Symptomatik</p> <p>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.</p> <p>Als weiterer Parameter wurde die Schmerzprogression in einem kombinierten Endpunkt analysiert. Auch hier zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Darolutamid.</p> <p>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.</p>	<p>Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT vor, der sich aus den Vorteilen bei den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz ergibt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>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 Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p>Aus der Studie ARASENS gehen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervor.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Eine gute Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse - Darolutamid [4]</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Table 3. Adverse Events.*

Event	Darolutamide–ADT–Docetaxel (N = 652)†	Placebo–ADT–Doc (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)

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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%).</p> <p>Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Darolutamid bei 13,5% vs 10,6% im Placebo-Arm.</p>	
	<p>4. 3. 2. 4. Arzneimittelinteraktionen</p> <p>Arzneimittelinteraktionen können sowohl mit oralen P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren als auch mit starken Cytochrom P450(Cyp)3A-Induktoren auftreten.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 3. Bericht des IQWiG</p> <p>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“.</p> <p>Die Daten zur Lebensqualität wurden auf der Basis methodischer Vorbehalte nicht ausgewertet.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten und ohne Beteiligung von Fachexperten für das fortgeschrittene Prostatakarzinom erstellt.	
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten 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].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Darolutamid:4</p>	
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>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.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Weitere Standard-Therapieoptionen beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom sind die neuen Androgenrezeptorblocker Apalutamid und Enzalutamid.</p> <p>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</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT bei den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik erhoben mittels des Messinstruments NFPSI-17, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen aus der Studie ARASENS keine Daten hervor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl Nachteile bei den Endpunkten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination ist allerdings nicht zugelassen und deshalb in Abschnitt 4.2 nicht bei den Vorschlägen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ein direkter Vergleich zwischen erweiterter Hormontherapie mit und ohne Docetaxel-Chemotherapie fehlt.</p>	<p>(SOC, schwere UE) und Hypertonie (PT, schwere UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Knochenschmerzen (PT, schwere UE).</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen somit den positiven Effekten in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität keine Nachteile gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT fest.</p>

Literaturverzeichnis

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
3. Prostate cancer, EAU guideline 2023. [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf \(d56bochluxqz.cloudfront.net\)](#)
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](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Darolutamid

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. August 2023

von 12:59 Uhr bis 13:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Stäbler

Frau Dr. Dr. Burkhardt

Frau Hogger

Frau Beinhauer

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

Herr Prof. Dr. Hammerer

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Frau Prof. Dr. von Amsberg

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Radiopharmaceuticals GmbH:**

Frau Dr. Langhorst

Herr Dr. Jost

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Dornstauder

Herr Renninger

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist eine Minute zu früh, aber ich sehe, alle sind zugeschaltet. Herzlich willkommen! Wir setzen die heutigen Anhörungen im Unterausschuss Arzneimittel fort. Wir sind jetzt bei Darolutamid, neues Anwendungsgebiet, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf fußende Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Juni diesen Jahres. Zu der haben Stellungnahmen eingereicht der pharmazeutische Unternehmer, Bayer Vital GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Urologie, als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma GmbH und Novartis Radiopharmaceuticals GmbH.

Wir müssen die Anwesenheit feststellen, damit das im Wortprotokoll festgehalten ist. Zugeschaltet sind für Bayer Vital Frau Dr. Stäbler, Frau Dr. Dr. Burkhardt, Frau Hogger und Frau Beinhauer, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm und Herr Professor Dr. Hammerer, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. von Amsberg, für Novartis Radiopharmaceuticals Frau Dr. Langhorst und Herr Dr. Jost, für Astellas Herr Dornstauder und Herr Renninger sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das sehe ich nicht.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das für Bayer? – Bitte schön, Frau Dr. Stäbler.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und vielen Dank für die Gelegenheit, in der heutigen Anhörung mit Ihnen über Darolutamid zu sprechen. Bevor wir in die Inhalte einsteigen, würde ich gerne meinem Team die Gelegenheit geben, sich kurz vorzustellen, sofern das für Sie, lieber Herr Professor Hecken, in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Beinhauer (Bayer Vital): Mein Name ist Isabelle Beinhauer. Ich bin aus dem Market-Access-Bereich, zuständig für das vorliegende Dossier.

Frau Dr. Dr. Burkhardt (Bayer Vital): Mein Name ist Jana Burkhardt. Ich bin aus der Medizin, zuständig für die Onkologie.

Frau Hogger (Bayer Vital): Guten Tag! Mein Name ist Sarah Hogger. Ich bin zuständig für die statistisch-methodischen Aspekte.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Mein Name ist Carolin Stäbler. Ich bin ebenfalls aus dem Bereich Market Access und verantworte dort die Nutzenbewertungen insgesamt.

Nun zu Darolutamid. Darolutamid ist ein Androgenrezeptorblocker, der seit Beginn des Jahres nun auch zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms, kurz mHSPC, in Kombination mit einer Androgendprivationstherapie, kurz ADT, und Docetaxel zugelassen ist. Die Grundlage dieser Zulassung bildet die ARASENS-Studie, eine doppelblinde, randomisierte Studie mit über 1.300 Patienten. Somit liegt für Darolutamid eine überzeugende Evidenzlage höchster Qualität vor. Darolutamid zeigte in der ARASENS-Studie eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber einer aktuellen Standardtherapie bei ebenso guter Verträglichkeit. Wir sehen – wie auch das IQWiG – für Patienten, die mit Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel behandelt werden, einen erheblichen Zusatznutzen.

Lassen Sie mich kurz auf die Therapiesituation eingehen. In welcher Lage befinden sich die Patienten? Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und im fortgeschrittenen Stadium die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Circa 12 Prozent

aller krebbsbedingten Todesfälle sind auf ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom zurückzuführen. Gegenstand der heutigen Anhörung ist das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom. In diesem Stadium haben die Patienten bereits Fernmetastasen entwickelt, und kurative Therapieoptionen stehen nicht mehr zur Verfügung. Folglich besteht hier ein besonders hoher Bedarf für einen neuen Behandlungsansatz, der das Überleben der Patienten über die derzeitigen Behandlungsstandards hinaus signifikant verlängert und das Fortschreiten der Krankheit im bedeutenden Umfang verzögert, ohne die Verträglichkeit oder auch die Lebensqualität der Patienten relevant zu beeinträchtigen.

Was leistet Darolutamid für die Betroffenen? Die Behandlung mit Darolutamid überzeugt zunächst ganz klar mit Blick auf das Gesamtüberleben. Denn Darolutamid schenkt den Patienten wertvolle Lebenszeit. Mit einer Reduktion des Risikos, zu versterben, um mehr als 30 Prozent gegenüber dem bisherigen Behandlungsstandard ADT plus Docetaxel zeigt sich im Darolutamid-Arm ein signifikanter, klinisch relevanter Vorteil. Dies unterstreicht noch einmal deutlich, dass es sich um eine bisher nicht erreichte Verbesserung handelt. Die Darolutamid-Kombinationstherapie stellt somit einen neuen Therapiestandard mit einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer aktuellen Therapieoption dar.

Auch bei der krankheitsbedingten Symptomatik erweist sich Darolutamid als hoch wirksam. Sowohl die Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen als auch die Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen sind deutlich verlängert. Dies bedeutet einen immensen Vorteil für die Patienten, da diesen symptomatische skelettale Ereignisse wie zum Beispiel belastende operative Eingriffe oder auch Strahlentherapien zur Behandlung von metastasenbedingten Komplikationen erspart bleiben.

Gleichzeitig konnte im Rahmen der ARASENS-Studie die Lebensqualität erhalten werden, was für Patienten im mHSPC eine sehr wichtige Rolle spielt. Hinzu kommt, dass Darolutamid aufgrund der einzigartigen Molekülstruktur nicht nur sehr wirksam ist, sondern auch ein sehr vorteilhaftes Sicherheitsprofil besitzt. Obwohl Darolutamid zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie ADT und Docetaxel verabreicht wurde, war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt vergleichbar. Dies bestätigt die sehr gute Verträglichkeit von Darolutamid auch in einer Kombinationstherapie.

Dies alles lässt den Schluss zu, dass wir heute über eine Therapie sprechen, deren Vorteile einen neuen Standard für die Versorgung von mHSPC-Patienten in Deutschland setzen.

Zusammenfassend halten wir fest, dass für Darolutamid aufgrund der Verzögerung von progressionsbedingten Schmerzen und Komplikationen, der sehr guten Verträglichkeit und des erheblichen Überlebensvorteils insgesamt ein klarer Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen besteht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Nun freuen wir uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Stäbler, für diese Einführung. – Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker. Wir haben gerade von Ihnen gehört, Frau Stäbler, wo aus Ihrer Sicht die Vorteile der Dreifachkombination liegen. Wir haben auch die Dossierbewertung des IQWiG gesehen. Sehen die Kliniker ein Patientenkollektiv, das von der jetzt zur Diskussion stehenden Dreifachkombination aus Darolutamid, Docetaxel und ADT gegenüber der bisher etablierten Zweifachkombination aus Docetaxel und ADT besonders profitiert? Könnte man hier in irgendeiner Form den Versuch einer Abgrenzung wagen? – Herr Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie treffen exakt die Diskussion, die wir im Vorfeld zwischen den Experten hatten. Zunächst zur Grundrichtung: Ja, im Moment hat sich die Therapie erweitert, auch in der Diskussion, die im politischen Rahmen mit Kombinationstherapien geführt wird. Wir hatten zunächst die reine Androgendeprivation; dann hatten wir die Kombination mit den neuen hormonellen Agents, NHA abgekürzt. Dann kamen die Daten parallel zur Wirksamkeit von Docetaxel. Jetzt kommt als nächste Stufe die

Dreifachkombination. Wir haben schon bei der letzten S3-Leitlinien-Diskussion darüber debattiert, ob man Patienten mit hoher oder niedriger Tumorlast oder Metastasenlast bevorzugen sollte. In der Diskussion, die wir im Kontext dieser Nutzenbewertung geführt haben, kommen unterschiedliche Meinungen heraus. Das liegt vor allem daran, dass das Patientenkollektiv relativ heterogen ist. Ganz konkret haben wir zum Beispiel eine Gruppe von relativ jungen Patienten, die sicher anders zu bewerten sind, wenn sie schon mit 60 oder früher diese Erkrankung bekommen, als ältere Patienten. Deswegen können wir unter uns bisher – die Kollegen können mich gleich korrigieren – keine klare Empfehlung geben, wem man es geben und vor allem, wem man es nicht geben sollte. Die Zusammenfassung ist klar: Die Morbidität wird hochsignifikant gesenkt, die Mortalität wird gesenkt, und die Lebensqualität wird erhalten. In leichter Abweichung von dem, was die Methodik des pharmazeutischen Unternehmers und die Methodik des IQWiG hergeben, hat die ESMO eine Grad-4-Empfehlung gegeben, also nicht den allerhöchsten Grad, sondern Grad 4. Da spielt unter anderem herein, dass die Lebensqualität erhalten, aber eben nicht signifikant verbessert wurde. Es sind aber im Wesentlichen methodische Aspekte.

Zusammenfassend: Ja, wir sehen alle einen deutlichen Vorteil. Die Diskussion können die Kolleginnen und Kollegen weiterführen und auf Subgruppen eingehen. Im Moment fällt es uns schwer, als starke Empfehlung eine Gruppe zu präferieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Nun hat sich Herr Professor Hammerer gemeldet. Bitte schön, Herr Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte unterstützen, was Herr Wörmann eben gesagt hat. In der Studie wurden Patienten behandelt, die eine metastasierte Erkrankung hatten. Es wurde nicht differenziert zwischen niedrigem und hohem Volumen oder wenig Aggressivität und hoher Aggressivität. Es wurde auf dem letzten großen Kongress eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wo man nach den Risikoklassifikationen aufgeschlüsselt hat. Was man sieht, ist, dass der Benefit in allen Subgruppen vergleichbar ist. Von daher fällt es uns in der Tat schwer, mit einer hohen Evidenz eine Gruppe festzulegen, die nicht dafür geeignet ist. Es ist sicherlich so, dass ältere, sehr komorbide Patienten von einer solchen Intensivierung der Therapie möglicherweise nicht so stark profitieren. Aber das ist außerhalb der Tumorlast.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hammerer. – Frau Professor von Amsberg, Sie haben nun das Wort.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich wollte nur noch ergänzen. Sie haben in Bezug auf Docetaxel die Frage an uns gerichtet. Man muss ganz klar sagen: Nein, es gibt keine Subgruppe, die nicht von der Dreifachkombination insbesondere im Vergleich zu Docetaxel profitieren würde. Das hat dazu geführt, dass die Empfehlung eher dahin gehend ist, keine Hormonchemotherapie, also ADT/Docetaxel als Doppelkombination, mehr einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Herr Professor Grimm, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zur Frage welche Subgruppe kann man identifizieren. Eine Sache sollte man sich klarmachen: Bei Patienten, die eine ausreichende Lebenserwartung haben, geht es nicht um die Frage, ob sie eine Chemotherapie bekommen oder nicht, sondern: Bekommen sie die Chemotherapie früh und haben relativ lange Ruhe, oder bekommen sie sie spät? Da ist im Grunde genommen die Frage – die ist schwierig zu beantworten –: Wann können sie die Chemotherapie am besten tolerieren? Können sie sie am besten tolerieren, wenn sie einen Rückfall haben und schon älter sind? Können sie sie frühzeitig gut tolerieren? Leiden sie dann langfristig unter Nebenwirkungen wie einer Polyneuropathie, von der auch etwas übrig bleiben kann? Es ist eine individuelle Entscheidung, welche Patienten eine Tripletherapie bekommen sollen. Ich bin nicht ganz auf einer Linie mit Herrn Hammerer. Die Punktschätzer für Low Volume und High Volume sind ziemlich ähnlich. Das kann Herr Vervölygi

wahrscheinlich besser erläutern. Die Konfidenzintervalle sind denke ich so weit, dass wir über die Low-Volume-Gruppe keine Aussage treffen können. Da wird man ein längeres Follow-up abwarten müssen. In der Studie ist eine große Schnittmenge aus Patienten, die High Volume und High Risk gehabt haben. Diese Patienten benötigen diese Therapie in der Tat. Ob das für die Low-Volume-Patienten gilt, weiß ich nicht. Low-Volume-Patienten können trotzdem High Risk Features haben. Das kann nicht anders sein; man braucht sich nur die Tabellen anzuschauen. Es ist ganz schwer. Ich glaube, es macht sich eher an der potenziellen Lebenserwartung eines Patienten fest, ob er eine frühe oder späte Chemotherapie bekommen soll. Eine späte Chemotherapie wäre für mich speziell die nächste Linie, wenn er nur ein neues Hormonpräparat bekommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen zu diesem Komplex seitens der Bänke, PatV? – Keine. – Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass aus dem Messinstrument NFPSI-17 auch Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ableitbar wären. Das hat sich mir nicht absolut erschlossen. Vielleicht könnten Sie uns hierzu noch ein paar Erläuterungen geben. – Frau Beinhauer.

Frau Beinhauer (Bayer Vital): Wir haben in unserer Studie den Lebensqualitätsfragebogen, den NFPSI-17, verwendet. Der NFPSI-17 wurde, basierend auf dem FACT-P, entwickelt, der bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren in der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt wurde. Wir sehen in unseren Analysen von diesem Lebensqualitätsfragebogen den Erhalt der Lebensqualität als bestätigt. Die Punkte der Lebensqualität – um das zu verdeutlichen – sind abgedeckt durch Fragen wie: „Ich kann mein Leben genießen“ oder „Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden“. Diese Fragen zielen insgesamt darauf ab, dass der Patient seine Lebensqualität als Ganzes resümiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht direkt als Replik dazu. Der NFPSI-17 besteht, wie der Name sagt, aus 17 Items. Von diesen 17 Items sind 14 reine Symptomabfragen. Die drei übrigen Fragen, von denen Sie gerade zwei zitiert haben, Frau Beinhauer, sind insgesamt nicht geeignet, um das komplexe Konstrukt der Lebensrealität abzubilden. Um die verschiedenen Dimensionen, die man hat, wirklich gut abbilden zu können, bräuchte man mehrere Items. Deswegen gab es den FACT-P – es gibt ihn immer noch – mit seinen 34 Items, der sicherlich deutlich mehr in die Breite geht. Übrigens ist dieses Instrument von den Entwicklern als Symptomindex – der heißt auch so, SI steht für Symptomindex – entwickelt worden und nicht als Instrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Hogger.

Frau Hogger (Bayer Vital): Der NFPSI-17 ist so entwickelt worden, dass die Patienten die einzelnen Items des FACT-P erhalten haben und diese gerankt haben, ob sie für sie wichtig sind oder nicht. Das wurde sowohl von den Patienten als auch von den medizinischen Experten gemacht. Die Items, die auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität betreffen, wurden in ihrer Wichtigkeit abgestuft dargestellt. Die wichtigsten wurden in den Fragebogen genommen. Das bedeutet, dass wir hier tatsächlich eine Einschätzung von Patienten und von medizinischen Experten haben, was aus dem FACT-P wirklich wichtig ist. Das ist schon ein Hinweis darauf, dass genau die Items, die in dem NFPSI-17 sind, für die Patienten besonders relevant sind. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dass die Items nicht relevant wären, habe ich nicht gesagt. Ich glaube auch nicht, dass man wirklich behaupten kann, dass die Items für die Patienten nicht besonders relevant sind. Die Frage ist nur: Bilden sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab? Das muss man bei der Entwicklung des Fragebogens berücksichtigen. Dass man Patienten fragt,

welche Fragen für sie wichtig sind, finde ich völlig in Ordnung. Die Frage ist am Ende jedoch: Ist das Instrument noch valide, um Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu treffen? Das sind zwei unterschiedliche Dinge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – „Ich kann mein Leben genießen“. Diese Frage würde ich am liebsten montags nicht beantworten – ohne damit etwas über die Wertigkeit ausdrücken zu wollen. – Fragen, bitte, Bänke, PatV. – Herr Schmidt, GKV-SV.

Herr Schmidt: Vielen Dank, Herr Hecken, und vielen Dank für die Vordiskussion. – Wir haben Fragen zur allgemeinen therapeutischen Situation im Anwendungsgebiet. Dazu ist von Herrn Wörmann schon ausgeführt worden, was in den letzten Jahren alles passiert ist. Wir haben uns die Frage gestellt, wie die Folgetherapien nach der Tripletherapie mit ADT, Docetaxel und Darolutamid in der Klinik aussehen. In der Studie ist es so, dass die meisten Patienten eine neue hormonelle Substanz, Cabazitaxel oder Docetaxel, erhalten haben. Man kann in den Studienunterlagen nicht so richtig differenzieren, in welchem Stadium das erfolgt ist. Nach der Leitlinienempfehlung ist es so, dass die Patienten mit NHA oder Taxan weiterbehandelt werden. Wird bei der Entscheidung zu einer Folgetherapie im kastrationsresistenten Stadium stadienübergreifend auf die Vortherapie geschaut, oder muss die zulassungsrechtlich relevante Vortherapie, zum Beispiel mit Docetaxel, für symptomatische Patienten vor einem NHA im kastrationsresistenten Stadium erfolgt sein? Wie wird das in der Praxis gehandhabt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Professor von Amsberg.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich kann es gerne versuchen. Einordnen wollen würde ich, dass die NHAs die androgenrezeptorgerichteten Medikamente sind und die Taxane das Docetaxel und das Cabazitaxel. Wir betrachten immer und zu jedem Stadium insgesamt den Patienten mit seinen Vortherapien. Entscheidend für die Erstlinienbehandlung im mCRPC-Stadium wird sicher sein, welche Vortherapie es gab, ob es eine ADT-Monotherapie war. Das sollte heute für das Gros der metastasierten Patienten nicht mehr der Fall sein. War es eine intensivierete Hormonbehandlung, ein NHA, sprich: eine androgenrezeptorgerichtete Medikament plus die ADT, oder war es die Dreifachkombination? Ich gehe davon aus, dass, basierend auf den Ergebnissen der ARASENS – es gibt eine zweite Tripletherapiestudie, die PEACE-1-Studie mit dem Abirateron –, eine Hormonchemo, also ADT plus Docetaxel, im Praxisalltag nicht mehr Anwendung finden sollte. Basierend darauf, was gegeben worden ist, wird die weitere Therapieempfehlung ausgesprochen werden. Dazu gehört sicher die molekularpathologische Testung auf das BRCA – das wäre ein entscheidender Game Changer; wir würden einen Mode-of-Action-Wechsel vollziehen – oder die Taxane oder natürlich auch die PSMA-Radioligandentherapie, wenn NHA und Docetaxel schon gegeben worden sind. – Ich hoffe, das hat Ihre Frage beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Für die weitere Therapie spielt unter medizinischen Gesichtspunkten im Wesentlichen eine Rolle, was die Patienten gehabt haben, weil wir im Grunde ein Target effektiv einmal behandeln können. Das legen Daten aus den Folgetherapien von Patienten nahe, die ich gesehen habe, die ein neues Hormonpräparat und ein Taxan bekommen haben. Das sind die wesentlichen Wirkprinzipien, die wir haben, abgesehen von den Spezialfällen, dass jemand eine BRCA-Mutation hat. Wenn Sie die Kurven aus der ARASENS für die Zeit bis zum mCRPC, also die Zeit bis zum nächsten Stadium, und dann zum Gesamtüberleben übereinanderlegen, sehen Sie, dass im Placeboarm ein sehr großer Unterschied ist. Da spielen die Folgetherapien, nämlich die Taxane, noch eine Rolle. Bei den Patienten, die im Triplearm waren, ist diese Zeit relativ kurz, weil die beiden Wirkprinzipien ausgereizt sind. Da können Sie machen, was Sie wollen, außer dass wir zu Zeiten von ARASENS, als die Studie gelaufen ist, noch keine PARP-Inhibition hatten, keine Kombination aus PARP plus Abi oder Enza und auch die Radioligandentherapie eine untergeordnete Rolle spielte. Für

die Therapiesequenz kommt es vor allem darauf an: Welches Wirkprinzip von den beiden taxanbasierte Chemotherapie und neues Hormonpräparat haben wir eingesetzt? Danach wird es schwierig. Die Gewinne an Zeit bis zur nächsten Progression sind wahrscheinlich eher von untergeordneter Bedeutung. Die Lebenserwartung ist in den meisten Fällen kurz, wenn die beiden Wirkprinzipien durch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): In Ergänzung zu meinen beiden Vorrednern: Es ist in der Tat so, dass wir neue Therapieoptionen haben. Frau von Amsberg und Herr Grimm haben die PARP-Inhibition schon angesprochen, die bei circa 20 Prozent der Patienten im kastrationsresistenten Stadium bei Nachweis einer Mutation eingesetzt werden kann. Wir schauen auf die Vortherapie und wechseln das Behandlungsprinzip. Von daher spielt das sicherlich eine Rolle. Aber wir haben im Gegensatz zum Zeitpunkt der Studie jetzt weitere Therapieoptionen, die wir in der Kastrationsresistenz einsetzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hammerer. – Herr Schmidt, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Schmidt: Die ist beantwortet, vielen Dank!)

– Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben zu zwei Morbiditätsskalen Daten nachgereicht, ergänzende Analysen, und zwar zur Beeinträchtigung durch Schmerz, BPI-SF Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, sowie zur Symptomatik; das ist eine Subskala des NFPSI-17. Bei Letzterem hat das IQWiG keine geeigneten Auswirkungen gesehen. Sie haben für beides Mittelwertdifferenzen eingereicht, zum Beispiel für den stärksten Schmerz, aber auch eine Time-to-Event-Analyse, wodurch notwendig wird, weil es keine Irrelevanzschwelle gibt, dass man mit Hedges' g, also mit einem standardisierten Irrelevanzbereich, arbeitet. Können Sie vielleicht ganz kurz etwas dazu sagen, was Sie nachgereicht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht das für den pU? – Frau Hogger.

Frau Hogger (Bayer Vital): Sie haben richtig gesagt, dass wir zwei Analysen nachgereicht haben, einmal die Analysen zur Beeinträchtigung durch Schmerz. Wir hatten diese Subskala ursprünglich nicht im Dossier dargestellt. Das IQWiG hat sie für die Nutzenbewertung herangezogen, weil als relevant anerkannt, und hat die Analysen aus dem klinischen Studienbericht verwendet. Wir wollten der guten Ordnung halber die Analysen nachreichen, so wie wir sie von der Methodik in den AMNOG-Dossiers gewohnt sind, dass die Methodiken einfach vergleichbar sind.

Das Zweite betrifft die Symptomatik. Da haben wir Analysen nachgereicht. Es ging hierbei um die Höhe der Minimal Critical Important Difference, also die Höhe, die als klinisch relevant gesehen wird. Das IQWiG hat anders eingeschätzt als wir, was relevant ist. Deshalb haben wir Analysen nachgereicht, um in der Methodik konsistent zu sein. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Zum Ersten habe ich die Klarstellung verstanden. Das IQWiG hat die validierte Subskala herausgegriffen. Sie haben das nachgereicht. Zum Zweiten nehme ich an, dass es die NFPSI-17-Skala ist, wo keine geeigneten Auswertungen da waren. Da haben Sie eine MID, die aber nicht diese 15 Prozent sind, für eine Time-to-Event-Auswertung begründen wollen. Oder was war der Grund?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hogger.

Frau Hogger (Bayer Vital): Wir haben die MID so verwendet, wie sie im Studienprotokoll präspezifiziert war, weil diese Analyse durch die Präspezifizierung sehr valide ist. Allerdings

entspricht sie nicht den 15 Prozent. Hier haben wir Analysen nachgereicht, in der die Methodik „AMNOG-konform“ durchgeführt wurde. Wir sehen beide Male keine Nachteile für Darolutamid, unabhängig davon, welche Analysedetails umgesetzt wurden.

Frau Dr. Müller: Okay, dann habe ich verstanden. Sie haben die 15-Prozent-Schwelle nachgereicht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, Frau Stäbler, wenn Sie möchten, zusammenzufassen.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Das mache ich sehr gerne, vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, zunächst einmal herzlichen Dank für die gute Diskussion und Ihre Fragen! Wir haben heute über die Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms mit Darolutamid in Kombination mit einer Androgendepressionstherapie und Docetaxel gesprochen. Wie diskutiert, sehen wir in den Daten der ARASENS-Studie eine sehr gute Wirksamkeit der Therapie, insbesondere einen erheblichen Überlebensvorteil, und zwar für alle Patienten, unabhängig von der Tumorlast, bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit gegenüber einer aktuellen Standardtherapie. Entscheidend für die Patienten ist, dass – auch darüber haben wir diskutiert, und das wurde seitens der Kliniker eingangs bestätigt – die Lebensqualität unter der Therapie erhalten bleibt. Vor diesem Hintergrund bildet die Therapie mit Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel einen neuen Standard für die Behandlung von mHSPC-Patienten in Deutschland, für die sich aus unserer Sicht mit der vorliegenden Evidenz ein erheblicher Zusatznutzen ganz klar bestätigen lässt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Stäbler, herzlichen Dank an die klinischen Experten und an das Team des pharmazeutischen Unternehmers, die Fragen beantwortet haben, herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben! Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben, was hier diskutiert worden ist und an Fakten noch vorgetragen wurde.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:32 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-145-z Darolutamid

Stand: Juni 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Darolutamid

[zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Orchiektomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Abirateronacetat: Beschluss vom 07.06.2018
- Apalutamid: Beschluss vom 20.08.2020
- Enzalutamid: Beschluss vom 19.11.2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Darolutamid L02BB06 Nubeqa	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mitmetastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko • zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteron-acetat G03HA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. • Initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können. • Zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten. • [...]
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist <ul style="list-style-type: none"> • Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LHRH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist • zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
GnRH-Antagonist	
Degarelix L02BX02 Firmagon	FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Relugolix L02BX04 Orgovyx	Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.
GnRH-Analoga	
Buserelin L02AE01 Profact	<ul style="list-style-type: none"> • ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. • ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 Zoladex	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 Trenantone	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. • Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie • [...]
Triptorelin L01AA06 Pamorelin	<p>ist indiziert zur Behandlung des</p> <ul style="list-style-type: none"> • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • des lokalisierten Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie. • [...]
Weitere Hormontherapeutika	
Abirateron- acetat L02BX03 Zytiga	<p>ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) • [...]
Apalutamid L02BB05 Erleada	<p>Erleada ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT). • [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Enzalutamid L02BB04 Xtandi	Xtandi ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none">• zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie• [...]
Zytostatika	
Docetaxel L01CD02 Taxotere	TAXOTERE ist in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie, mit oder ohne Prednison oder Prednisolon, zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom angezeigt. [...]

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-145-z (Darolutamid)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	11
3.3 Leitlinien.....	47
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	111
Referenzen.....	114

Abkürzungsverzeichnis

AA	Abiraterone Acetate
AAP	abiraterone acetate plus prednisone / prednisolone
ADT	Androgen Deprivation Therapy
AE	Adverse Events
APA	Apalutamide
ARAT	Androgen receptor-axis-targeted therapies
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Androgen suppression therapy
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAB	complete androgen blockade
CI	Confidence interval
CSS	cancer-specific survival
CUOG	Canadian Urologic Oncology Group
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
DOC	Docetaxel
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EK	Expertenkonsens
ENZ	Enzalutamide
FFS	failure-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone agonist
GoR	Grade of Recommendations
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
HSPC	Hormone-Sensitive Prostata Cancer
HVD	High volume disease
IGRT	image-guided radiation therapy
IMRT	intensity-modulated radiation therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall

LoE	Level of Evidence
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LVD	low volume disease
mCNPC	metastatic castration-naive prostate cancer
mCSPC	metastatic castration sensitive prostate cancer
MD	mean difference
MDT	metastasis-directed
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer
mHNPC	metastatic hormone-naive prostate cancer
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NSAA	non-steroidal anti-androgen
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
P	Prednisone
PCa	Prostate Cancer
PCSM	PCa-specific mortality
PFS	Progression-Free Survival
PLND	pelvic lymph node dissection
PSA	Prostate-Specific Antigen
PSA-PFS	prostate-specific antigen progression-free survival
QoL/QOL	Quality of Life
RoB	Risk of bias
rPFS	radiographic progression-free survival
RP	Radical Prostatectomy
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SABR	stereotactic ablation Radiation Therapy
SAEs	serious adverse events
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Standard of care
SRT	Salvagestrahlentherapie
SSE	Symptomatic Skeletal Event
SUO	Society of Urologic Oncology
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WW	Wachtful Waiting

1 Indikation

Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 11.09.2020 durchgeführt, die folgenden am 23.04.2021 und 04.01.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2341 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 26 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Sathianathen NJ et al., 2018 [19].

Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Fragestellung

To assess the effects of early taxane-based chemohormonal therapy for newly diagnosed, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer.

Methodik

Population:

- newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer
- (...) men with a confirmed histological diagnosis of adenocarcinoma of the prostate and radiologic evidence of metastases as determined by cross-sectional imaging (computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), or positron emission tomography (PET) with or without bone scans. This included both men who had and had not undergone local therapy.
- We excluded men with advanced prostate cancer who received chemotherapy without known metastases, and those who received prior chemotherapy of any agent for their prostate cancer.

Intervention:

- taxane-based chemotherapy with systemic androgen deprivation therapy (ADT) within 120 days of beginning ADT

Komparator:

- ADT alone at the time of diagnosis of metastatic disease

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Time to death due to any cause.
 - Grade III to V adverse events.
- Secondary outcomes
 - Time to death due to prostate cancer (analyzed as prostate cancer-specific death, see Differences between protocol and review).
 - Time to progression.
 - Discontinuation due to adverse events.
 - All adverse events.
 - Quality of life.

Recherche/Suchzeitraum:

- comprehensive search using multiple databases (the Cochrane Library, MEDLINE, Embase, Scopus, Google Scholar, and Web of Science), trials registries, other sources of grey literature, and conference proceedings,
- up to 10 August 2018.
- We applied no restrictions on publication language or status.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three studies in which 2261 participants

Charakteristika der Population:

This review includes a total of 2,261 randomized participants with metastatic hormone-sensitive prostate cancer, of whom 951 received docetaxel in addition to androgen deprivation therapy (ADT). One trial also enrolled 1,145 participants with non-metastatic disease but we did not include this subgroup in the review (James 2016). The median age and prostate-specific antigen (PSA) level at randomization of participants ranged from 63 to 64 years old and 25.8 nanograms per milliliter (ng/mL) to 50.9 ng/mL, respectively (Gravis 2013; Sweeney 2015). Separate demographic characteristics for participants with metastatic disease were not reported in James 2016. The proportion of participants with high-volume metastases ranged from 48% to 65% (Gravis 2013; Sweeney 2015); this information was not reported in James 2016. The majority of participants had an initial Gleason score above seven in all trials.

The proportion of participants with prior local treatment before the diagnosis of metastatic disease ranged from 4% to 28% (Gravis 2013; James 2016; Sweeney 2015). Participants over the age of 18 years old were eligible for inclusion in the trials if they had a pathological diagnosis of prostate cancer and radiological evidence of metastatic disease (Gravis 2013; James 2016; Sweeney 2015). One trial also included individuals without a histological diagnosis as long as they had a clinical scenario that was consistent with prostate cancer (Sweeney 2015). Participants were also required to have an adequate functional status, defined as Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of zero to two in all trials, and be fit for chemotherapy. Prior neoadjuvant or adjuvant hormone therapy (or both) was allowed in the included studies if it was completed at least 12 months prior to randomization.

The receipt of any previous chemotherapy in the adjuvant or neoadjuvant setting (or both) was an exclusion criterion in two trials (James 2016; Sweeney 2015), but this was permitted in the third trial if the course of chemotherapy had been completed at least 12 months prior to randomization and there had not been any evidence of PSA or disease progression (or both) for at least one year (Gravis 2013).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Time-to-death due to any cause	Blinding of outcome assessment (detection bias): Grade III to V adverse events	Blinding of outcome assessment (detection bias): Time-to-death due to prostate cancer	Blinding of outcome assessment (detection bias): Time-to-progression	Blinding of outcome assessment (detection bias): Discontinuation due to adverse events	Blinding of outcome assessment (detection bias): All adverse events	Blinding of outcome assessment (detection bias): Quality of life	Incomplete outcome data (attrition bias): Oncological outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Toxicity outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Quality of life	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gravis 2013	+	+	-	+	-	-	?	?	-	-	+	+	-	+	+
James 2016	+	+	-	+	-	+	?	?	-	+	+	+	+	+	+
Sweeney 2015	+	+	-	+	-	?	-	?	-	-	+	+	-	+	+

Studienergebnisse:

- OS

Early treatment with taxane-based chemotherapy in addition to ADT probably reduces death from any cause compared to ADT alone (hazard ratio (HR) 0.77, 95% confidence interval (CI) 0.68 to 0.87; moderate-certainty evidence); this would result in 94 fewer deaths per 1,000 men (95% CI 51 to 137 fewer deaths). We downgraded the certainty of evidence due to study limitations related to potential performance bias. Based on the results of one study with 375 participants, the addition of taxane-based chemotherapy to ADT may increase the incidence of Grade III to V adverse events compared to ADT alone (risk ratio (RR) 2.98, 95% CI 2.19 to 4.04; low-certainty evidence); this would result in 405 more Grade III to V adverse events per 1,000 men (95% CI 243 to 621 more events). We downgraded the certainty of evidence due to study limitations and imprecision.

- Secondary outcomes

Early taxane-based chemotherapy in addition to ADT probably reduces the risk of prostate cancer-specific death (RR 0.79, 95% CI 0.70 to 0.89; moderate-certainty evidence). We downgraded the certainty of evidence due to study limitations related to potential performance and detection bias. The addition of taxane-based chemotherapy also probably reduces disease progression compared to ADT alone (HR 0.63, 95% CI 0.56 to 0.71; moderate-certainty evidence). We downgraded the certainty of evidence because of study limitations related to potential performance bias. The addition of taxane-based chemotherapy to ADT may result in a large increase in the risk of

treatment discontinuation due to adverse events (RR 79.41, 95% CI 4.92 to 1282.78; low-certainty evidence). We downgraded the certainty of evidence due to study limitations and imprecision. This estimate is derived from a single study with no events in the control arm but a discontinuation rate of 20% in the intervention arm. Taxane-based chemotherapy may increase the incidence of adverse events of any grade (RR 1.11, 95% CI 1.06 to 1.17; low-certainty evidence). We downgraded our assessment of the certainty of evidence due to very serious study limitations. There may be a small improvement, which may not be clinically important, in quality of life at 12 months with combination treatment (mean difference (MD) 2.85 on the Functional Assessment of Cancer Therapy—Prostate scale, 95% CI 0.13 higher to 5.57 higher; low-certainty evidence). We downgraded the certainty of evidence for study limitations related to potential performance, detection and attrition bias.

○ Summary of findings for the main comparison:

Early taxane-based chemotherapy and ADT compared to ADT only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Participants: men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Setting: multicenter

Intervention: early docetaxel with androgen deprivation therapy

Control: androgen deprivation therapy only

Outcomes	№ of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with ADT only	Risk difference with taxane-based chemotherapy and ADT
Time to death due to any cause (absolute effect size estimates based on all-cause mortality at 5 years) Follow-up: median 43 to 84 months	2,261 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ³	HR 0.77 (0.68 to 0.87)	Study population ¹	
				610 per 1,000	94 fewer per 1,000 (137 fewer to 51 fewer)
				General Population ²	
				702 per 1,000	96 fewer per 1,000 (141 fewer to 51 fewer)
Grade III to V adverse events Follow-up: median 50 months	375 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ LOW ⁴	RR 2.98 (2.19 to 4.04)	Study population	
				204 per 1,000	405 more per 1,000 (243 more to 621 more)



Prostate cancer-specific death ⁵ Follow-up: median 29 to 84 months	2,261 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁶	RR 0.79 (0.70 to 0.89)	Study population ⁷ 512 per 1,000 108 fewer per 1,000 (154 fewer to 56 fewer)
Time to progression (absolute effect size estimates based on progression rate at 5 years) Follow-up: median 43 to 84 months	2,261 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁶	HR 0.63 (0.56 to 0.71)	Study population ⁸ 822 per 1,000 159 fewer per 1,000 (202 fewer to 116 fewer)
Discontinuation due to adverse events Follow-up: median 50 months	385 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ⁹	RR 79.41 (4.92 to 1282.78)	Study population 0 per 1,000 41 more per 1,000 (25 more to 1000 more)
All adverse events Follow-up: median 50 months	375 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ⁴	RR 1.11 (1.06 to 1.17)	Study population 898 per 1,000 99 more per 1,000 (54 more to 153 more)
Quality of life at 12 months (measured with the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) scale, higher score is better)	790 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ¹⁰	-	The mean quality-of-life (FACT-P) score in the control arm was 116.4 MD 2.85 higher (0.13 higher to 5.57 higher)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; HR: hazard ratio; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio; MD: mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Baseline risk of death for any cause was calculated from the 5-year event rate of control group from CHAARTED trial (Kyriakopoulos 2018).

² Population data from SEER registry, prostate cancer stage IV 5-year survival (70.2%) in the pre-docetaxel era (2007 to 2013).

³ Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance bias) contributed to our decision to downgrade by one level overall.

⁴ Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance and detection bias), imprecision (wide CI consistent with both large and very large increase in grade III to V adverse events), and additional concerns about selective reporting (outcome only adequately reported by one of three trials) contributed to our decision to downgrade by two levels overall.

⁵ We planned to assess this as a time-to-event outcome (time to prostate cancer-specific death), but we evaluated this as a dichotomous outcome due to insufficient data.

⁶ Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance bias and unclear risk of detection bias) contributed to our decision to downgrade by one level overall.

⁷ Baseline risk of prostate cancer-specific death was calculated from the 5-year event rate of control group from the GETUG-AFU15 trial.

⁸ Baseline risk of progression was calculated from the 5-year event rate of control group from CHAARTED trial (Kyriakopoulos 2018).

⁹ Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance and detection bias), imprecision (wide confidence intervals suggesting small and very large increase in treatment discontinuation due to adverse events), and additional concerns about selective reporting (outcome only adequately reported by one of three trials) contributed to our decision to downgrade by two levels overall.

¹⁰ Very severe concerns regarding study limitations (high risk of detection, performance and attrition bias) contributed to our decision to downgrade by two levels overall.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared to ADT alone, the early (within 120 days of beginning ADT) addition of taxane-based chemotherapy to ADT for hormone-sensitive prostate cancer probably prolongs both overall and disease-specific survival and delays disease progression. There may be an increase in toxicity with taxane-based chemotherapy in combination with ADT. There may also be a small, clinically unimportant improvement in quality of life at 12 months with taxane-based chemotherapy and ADT treatment.

3.2 Systematische Reviews

Wang L et al., 2021 [25].

Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer
A Systematic Review and Network Meta-analysis

Fragestellung

To compare the effectiveness and safety determined in randomized clinical trials of systemic treatments form CSPC.

Methodik

Population:

- mCSPC

Intervention:

- docetaxel, abiraterone acetate, apalutamide, enzalutamide

Komparator:

- any active drug, placebo, or no treatment—all in addition to ADT
- Androgen-deprivation therapy includes orchiectomy, luteinizing hormone-releasing hormone agonists and antagonists, and estrogen

Endpunkte:

- overall survival (OS)
- radiographic progression-free survival (rPFS), defined as time from randomization to radiographic progression or death from any cause, whichever occurred first.
- The safety outcome of interest was any serious adverse events (SAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched bibliographic databases (MEDLINE [PubMed interface], EMBASE[OVID interface]), the Cochrane CentralRegister of Controlled Trials (CENTRAL, Wiley interface), trial registries (ClinicalTrials.gov and the EU Clinical Trials Register), and regulatory documents (US Food and Drug Administration and EuropeanMedicinesAgency review packets) from inception to November 5, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool (version 2.0)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven trials with 7287 patients comparing 6 treatments (abiraterone acetate, apalutamide, docetaxel, enzalutamide, standard nonsteroidal antiandrogen, and placebo/no treatment) were analyzed (Table 1)

Charakteristika der Population:

- multicenter phase 3 RCTs published between 2013 and 2019, involving a total of 7287 patients

Qualität der Studien:

- Risk of bias was noted for 4 trials with open-label design, 3 trials with missing data, and 2 trials with potential unpre-specified analyses.

Table 2. Risk of Bias Within Trials

Trial	Added to ADT		Randomization process	Deviation from intended intervention	Missing outcome data ^a	Measurement of outcome ^b	Selection of reported result ^c	Overall bias ^d
	Experimental	Comparator						
Overall survival								
GETUG-AFU15 ^{34,38}	Docetaxel	No treatment	Low	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns
CHAARTED ^{5,36,37}	Docetaxel	No treatment	Low	Low	Low	Low	Low	Low
STAMPEDE ^{6,8,10,33,42}	Arm 1, docetaxel; arm 2, abiraterone	No treatment	Low	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns
LATITUDE ^{7,9,39,40}	Abiraterone	Placebo	Low	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns
TITAN ^{12,41}	Apalutamide	Placebo	Low	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns
ARCHES ¹¹	Enzalutamide	Placebo	Low	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns
ENZAMET ³⁵	Enzalutamide	Standard nonsteroidal antiandrogen ^e	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Radiographic progression-free survival^f								
GETUG-AFU15 ^{34,38}	Docetaxel	No treatment	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns	Some concerns
CHAARTED ^{5,36,37}	Docetaxel	No treatment	Low	Low	Low	Some concerns	Low	Some concerns
STAMPEDE ^{6,8,10,33,42}	Arm 1 docetaxel; arm 2 abiraterone	No treatment	Low	Low	Some concerns	Some concerns	Low	Some concerns
LATITUDE ^{7,9,39,40}	Abiraterone	Placebo	Low	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns
TITAN ^{12,41}	Apalutamide	Placebo	Low	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns
ARCHES ¹¹	Enzalutamide	Placebo	Low	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns
ENZAMET ³⁵	Enzalutamide	Standard nonsteroidal antiandrogen	Low	Low	Low	Some concerns	Low	Some concerns

Abbreviation expansions appear in footnotes to Table 1.

^a Concerns raised for missing outcome data when (1) number of patients with missing data was more than 10% the number of events and distributed unevenly between treatment groups, (2) missing data may relate to outcome and treatment effect, (3) no analysis to correct for bias due to missing data, and (4) no sensitivity analysis to show that results were little changed under different assumptions about the association between missing data and their true value.

^b Concerns raised for measurement of the outcome when the outcome assessors were unmasked and the assessment of the outcome could have been influenced.

^c Concerns raised for selection of the reported results when the trial protocol

(statistical analysis plan) was finalized after the data cutoff date, the trial was open-label, or the trial was double-blind but the protocol specified unblinding for the analysis leading to the reported results.

^d Overall bias: low if all domains were low, high if at least 1 domain was high and there were some concerns in multiple domains, and some concerns otherwise.

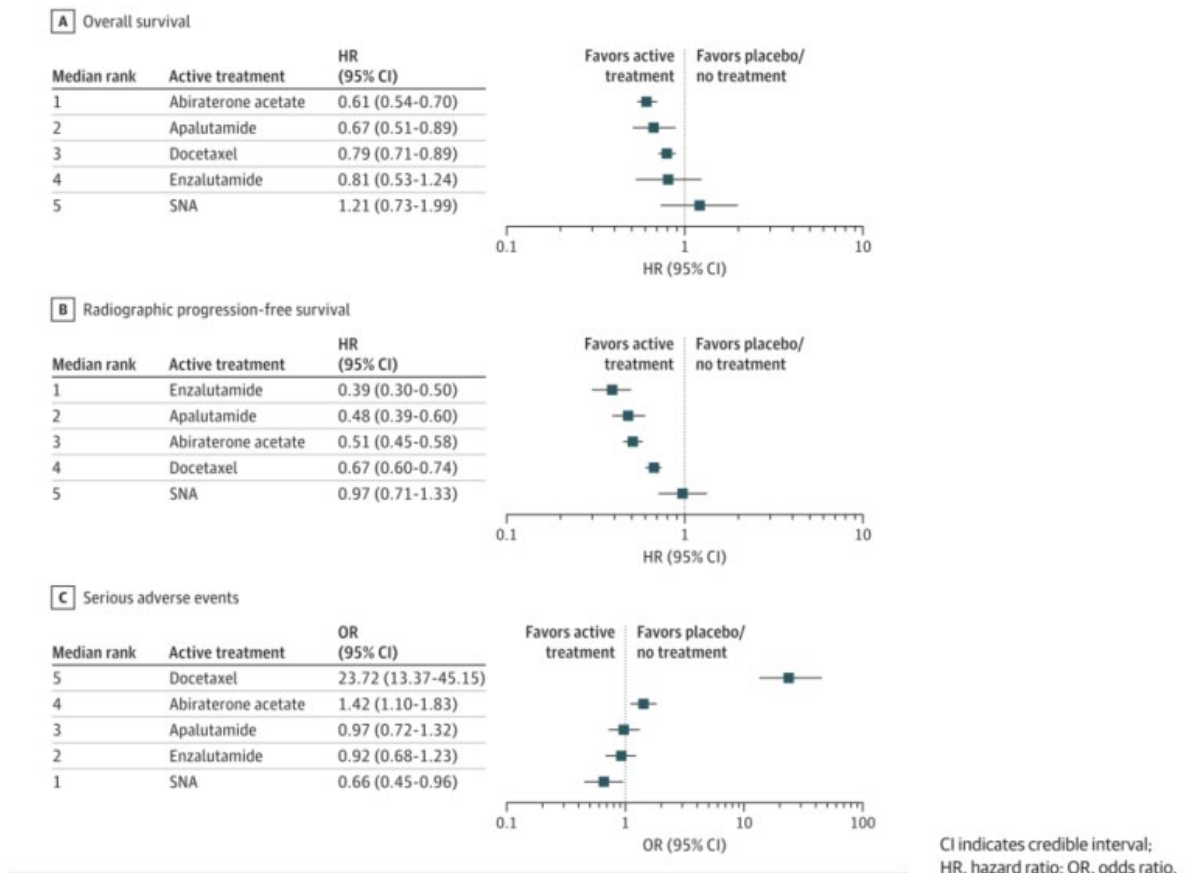
^e Nonsteroidal antiandrogen agents included bicalutamide, nilutamide, or flutamide.

^f Radiographic progression-free survival included progression-free survival in the STAMPEDE trial and clinical progression-free survival in the CHAARTED and ENZAMET trials.

Studienergebnisse:

- Ordered from the most to the least effective determined by results of clinical trials, treatments associated with improved overall survival when added to ADT included abiraterone acetate (hazard ratio [HR], 0.61; 95% credible interval [CI], 0.54-0.70), apalutamide (HR, 0.67; 95% CI, 0.51-0.89), and docetaxel (HR, 0.79; 95% CI, 0.71-0.89);
- treatments associated with improved radiographic progression-free survival when added to ADT included enzalutamide (HR, 0.39; 95% CI, 0.30-0.50), apalutamide (HR, 0.48; 95% CI, 0.39-0.60), abiraterone acetate (HR, 0.51; 95% CI, 0.45-0.58), and docetaxel (HR, 0.67; 95% CI, 0.60-0.74).
- Docetaxel was associated with substantially increased SAEs (odds ratio, 23.72; 95% CI, 13.37-45.15), abiraterone acetate with slightly increased SAEs (odds ratio, 1.42; 95% CI, 1.10-1.83), and other treatments with no significant increase in SAEs.

Figure 2. Treatment Ranking and Relative Effect



Anmerkung/Fazit der Autoren

As add-on treatments to ADT, abiraterone acetate and apalutamide may provide the largest OS benefits with relatively low SAE risks among patients with mCSPC in RCTs. Although enzalutamide may improve rPFS to the greatest extent, longer follow-up is needed to examine its OS benefits.

Kommentare zum Review

- Es liegen weitere NMAs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor
 - Mori et al. 2021 [15] (NMA) ARAT vs. Docetaxel; Vorteil ARAT
 - Ferro et al. 2020 [7] (NMA) ARAT+ADT vs. Docetaxel+ADT; Vorteil ARAT gegenüber Docetaxel
 - Sathianathen NJ et al. 2020 [18] (NMA) ARAT und Docetaxel vs. ADT alone; Vorteil Kombi gegenüber ADT
 - Kassem L et al. 2018 [9] (NMA) Docetaxel+ADT vs. AA+ADT; Vorteil AA+ADT
 - Feyerabend S et al., 2018 [8] (NMA) Abi vs. Docetaxel; Conclusion: Our findings suggest that AA + P + ADT is at least as effective as DOC + ADT in reducing the risk of death in men with mHSPC and better at preventing disease progression and improving QoL
 - Rydzewka LHM et al. 2017 [17] (SR und MA) AAP zu ADT Conclusion: AAP Vorteil gegenüber ADT

Wang Y et al., 2020 [26].

Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review

Fragestellung

Although many combined treatment approaches have been shown to be effective, there are no data on the comparative efficacy of systemic and local therapies combined with ADT.

Methodik

Population:

- patients with mHSPC aged ≥ 18 years. Studies of patients with localized or castrationresistant PC were excluded.

Intervention/Komparator:

- ADT monotherapy
- ADT + APA
- ADT + AAP
- ADT + DOC
- ADT+ ENZ
- ADT + RT.

Endpunkte:

- overall survival (OS)
- prostatespecific antigen progression-free survival (PSA-PFS)
- time to symptomatic skeletal events (SSE) ->keine Ergebnisse
- time to pain progression →keine Ergebnisse
- time to chemotherapy

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane library, and clinicaltrials.gov) and gray literature (American Society of Clinical Oncology) were searched to identify all relevant publications up to May 7, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs with 11,194 participants were included in our analysis

Charakteristika der Population:

- Although we assumed that the transitivity assumption was satisfied in our study, this was difficult to validate owing to the paucity of the baseline data in several of the included trials.

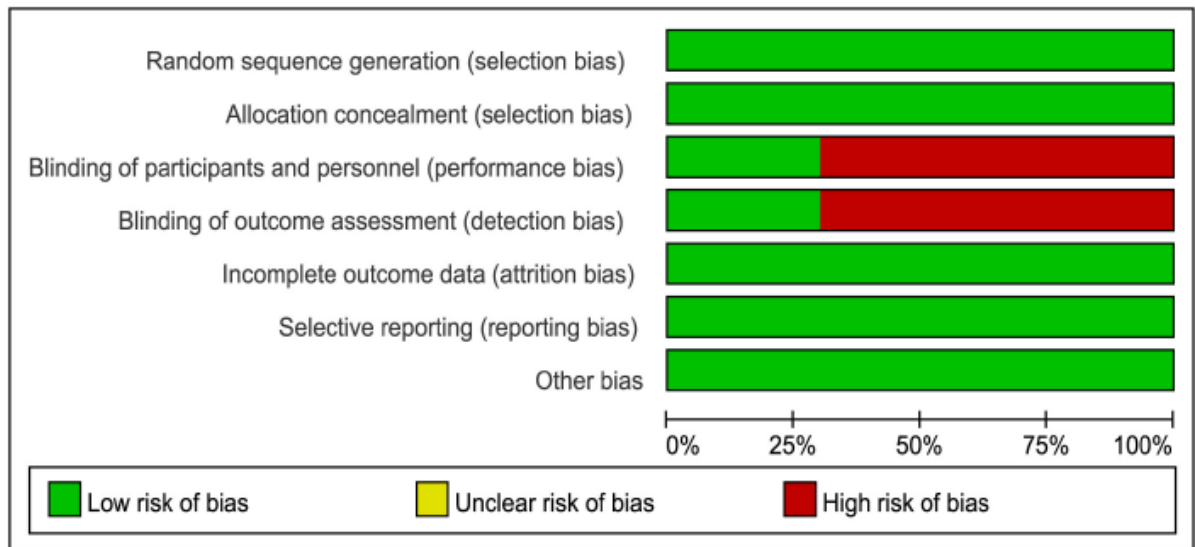
TABLE 1 | Characteristics of included randomized clinical trials in this analysis.

References	Study name	Samples (experiment/control)	Intervention (experiment group)	Intervention (control group)	Primary outcome
Chi et al. (5)	TITAN	525/527	ADT + Apalutamide (240 mg/d)	ADT	OS, rPFS
James et al. (2)	STAMPEDE-G arm	960/957	ADT + Abiraterone (1,000 mg/d) + Prednisolone (5 mg/d)	ADT	OS, FFS
Fizazi et al. (15)	LATITUDE	597/602	ADT + Abiraterone (1,000 mg/d) + Prednisolone (5 mg/d)	ADT	OS, rPFS
Gravis et al. (16)	GETUG-AFU-15	192/193	ADT + Docetaxel (75 mg/m ² for 21 d, up to 9 cycles)	ADT	OS
Sweeney et al. (12)	CHAARTED	397/393	ADT + Docetaxel (75 mg/m ² for 21 d, up to 9 cycles)	ADT	OS
Clarke et al. (17)	STAMPEDE-C arm	592/1,184	ADT + Docetaxel (75 mg/m ² for 21 d, up to 6-cycle)	ADT	OS
Davis et al. (4)	ENZAMET	563/562	ADT + Enzalutamide (160 mg/d)	ADT	OS, PFS
Armstrong et al. (6)	ARCHES	574/576	ADT + Enzalutamide (160 mg/d)	ADT	rPFS
Boevé et al. (8)	HORRAD	216/216	ADT + external beam radiation therapy	ADT	OS
Parker et al. (9)	STAMPEDE-H arm	1,032/1,029	ADT + external beam radiation therapy	ADT	OS, FFS

OS, Overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival; PFS, progression-free survival; FFS, failure-free survival; bPFS, biochemical progression-free survival; ADT, androgen deprivation therapy.

Qualität der Studien:

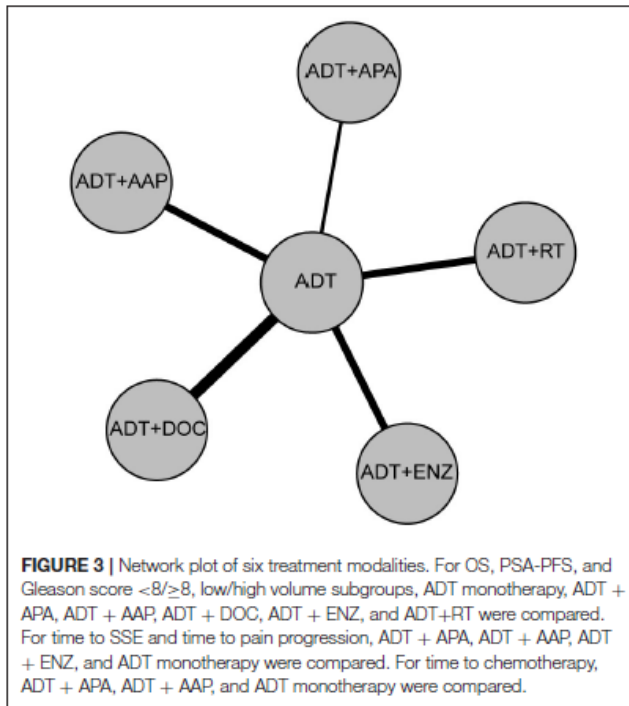
- Seven out of 10 studies were open-label trials and lacked blinding in the study design. All other aspects of the selected articles were determined to be of high quality according to our assessment.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Armstrong 2019	+	+	+	+	+	+	+
Boevé 2019	+	+	-	-	+	+	+
Chi 2019	+	+	+	+	+	+	+
Clarke 2019	+	+	-	-	+	+	+
Davis 2019	+	+	-	-	+	+	+
Fizazi 2019	+	+	+	+	+	+	+
Gravis 2015	+	+	-	-	+	+	+
James 2017	+	+	-	-	+	+	+
Parker 2018	+	+	-	-	+	+	+
Sweeney 2015	+	+	-	-	+	+	+

Studienergebnisse:

The treatment network is shown in Figure 3, with the thickness of each line in the network plot proportional to the number of comparisons. Based on the DIC value, the random-effects model was applied to the analysis of PSA-PFS, time to SSE, and OS in the Gleason score ≥ 8 subgroup; the fixed-effects model was applied to the other comparisons.



- Indirect Comparisons of OS
 - Compared to ADT monotherapy, ADT + AAP (HR = 0.64, 95% CI 0.56–0.73), ADT + APA (HR = 0.67, 95% CI 0.51–0.89), ADT + DOC (HR = 0.78, 95% CI 0.69–0.88), and ADT + ENZ (HR = 0.53, 95% CI 0.37–0.75) all showed statistically significant survival benefits, while no advantages were observed in comparisons between the four combined treatment regimens. ADT + RT had the highest HR compared to ADT monotherapy (HR=0.96, 95%CI 0.85–1.1) and was inferior to every combined systemic therapy. Ranking results indicated a high likelihood that ADT + ENZ was superior (78.58%) to the other regimens in prolonging OS.
- Indirect Comparisons of PSA-PFS
 - Nine of the 10 trials were included in the analysis of PSA-PFS. ADT + AAP (HR = 0.30, 95% CI: 0.26–0.35), ADT + APA (HR = 0.26, 95% CI: 0.21–0.32), ADT + DOC (HR = 0.67, 95% CI: 0.54–0.84), ADT + ENZ (HR = 0.34, 95% CI: 0.26–0.44), and ADT + RT (HR = 0.86, 95% CI: 0.69–1.1) conferred a survival benefit over ADT monotherapy. ADT + APA was the most effective combined treatment regimen (83.17%) whereas ADT + RT (84.20%) ranked last.
- Indirect Comparisons of Health-Related QoL Outcomes
 - We compared two health-related QoL outcomes; the results of indirect comparisons are shown in Table 2 and detailed ranking results are shown in Figure 5, Table 3. Four regimens (ADT + APA, ADT + AAP, ADT + ENZ, and ADT monotherapy) were compared in terms of time to SSE. The combined treatments had longer times to SSE than ADT monotherapy, although the differences were not statistically significant. ADT + ENZ (HR = 0.51, 95% CI: 0.20–1.3) was the most effective regimen compared to ADT

monotherapy according to rank, whereas ADT + APA had the highest HR (0.80, 95% CI: 0.33–2.0). However, these findings were not statistically significant. The four regimens (ADT + APA, ADT + AAP, ADT + ENZ, and ADT monotherapy) were compared in terms of time to pain progression; all three combined therapies were found to be superior to ADT monotherapy but only ADT + AAP showed a statistically significant difference (HR = 0.72, 95% CI: 0.61– 0.86). ADT + AAP was the highest-ranking regimen (79.90%), although all indirect comparisons yielded non-significant results.

- Indirect Comparisons of Time to Chemotherapy
 - Two trials (TITAN and LATITUDE) were included in the analysis. Indirect comparisons revealed that both ADT + AAP (HR = 0.51, 95% CI: 0.41–0.63) and ADT + APA (HR = 0.39, 95% CI: 0.27–0.56) prolonged the time to chemotherapy compared to ADT monotherapy (Table 2). ADT + APA ranked highest (89.31%) among the three treatment regimens in time to chemotherapy, but this result was non-significant

TABLE 2 | The meta-analysis results of all comparisons.

	ADT + APA vs. ADT		ADT + AAP vs. ADT		ADT + DOC vs. ADT		ADT + ENZ vs. ADT		ADT + RT vs. ADT		ADT + AAP vs. ADT + APA		ADT + DOC vs. ADT + APA		ADT + ENZ vs. ADT + APA		ADT + RT vs. ADT + APA		ADT + ENZ vs. ADT + AAP		ADT + RT vs. ADT + AAP		ADT + ENZ vs. ADT + DOC		ADT + RT vs. ADT + ENZ					
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI		
OS	0.67		0.64		0.78		0.53		0.96		1.20		1.20		1.4		1.20		1.5		0.68		1.5		0.68		1.2		1.8	
[HR (95%CI)]	(0.51, 0.89)		(0.56, 0.73)		(0.69, 0.88)		(0.37, 0.75)		(0.85, 1.1)		(0.85, 1.60)		(0.50, 1.2)		(1.1, 1.9)		(1.0, 1.50)		(1.3, 1.8)		(0.47, 0.99)		(1.3, 1.8)		(0.47, 0.99)		(1.0, 1.5)		(1.3, 2.7)	
PSA-PFS	0.26		0.30		0.67		0.34		0.86		2.6		1.3		3.3		2.2		2.9		0.50		2.9		0.50		1.3		2.6	
	(0.21, 0.32)		(0.26, 0.35)		(0.54, 0.84)		(0.26, 0.44)		(0.69, 1.1)		(1.9, 3.5)		(0.94, 1.8)		(2.4, 4.5)		(1.7, 2.9)		(2.2, 3.7)		(0.36, 0.71)		(2.2, 3.7)		(0.36, 0.71)		(0.94, 1.8)		(1.8, 3.6)	
Time to SSE	0.80		0.76		NA		0.51		NA		NA		0.64		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
	(0.33, 2)		(0.32, 1.8)				(0.20, 1.3)						(0.17, 2.3)																	
Time to pain progression	0.83		0.72		NA		0.91		NA		NA		1.1		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
	(0.65, 1.1)		(0.61, 0.86)				(0.78, 1.1)				(0.83, 1.5)																			
Time to chemotherapy	0.39		0.51		NA		NA		NA		NA		1.3		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
	(0.27, 0.56)		(0.41, 0.63)				(0.85, 2)																							
OS for high-volume subgroup	0.68		0.62		0.73		0.64		1.1		1.1		0.95		1.6		1.2		1.7		0.88		1.7		0.88		1.5		1.7	
	(0.50, 0.92)		(0.50, 0.74)		(0.62, 0.86)		(0.42, 0.99)		(0.92, 1.2)		(0.76, 1.5)		(0.56, 1.6)		(1.1, 2.2)		(0.93, 1.5)		(1.4, 2.2)		(0.56, 1.4)		(1.4, 2.2)		(0.56, 1.4)		(1.2, 1.8)		(1.1, 2.6)	
OS for low-volume subgroup	0.67		0.72		0.81		0.38		0.68		1.2		0.57		1.0		1.1		0.95		0.47		0.95		0.47		0.84		1.8	
	(0.34, 1.30)		(0.47, 1.1)		(0.64, 1.0)		(0.21, 0.69)		(0.54, 0.87)		(0.59, 2.5)		(0.23, 1.4)		(0.50, 2.1)		(0.69, 1.8)		(0.58, 1.5)		(0.25, 0.89)		(0.58, 1.5)		(0.25, 0.89)		(0.60, 1.2)		(0.95, 3.4)	
OS for GS < 8 subgroup	0.56		0.44		0.71		0.59		1.1		1.3		1.1		2.0		1.6		2.6		0.83		2.6		0.83		1.6		1.9	
	(0.33, 0.95)		(0.15, 1.3)		(0.54, 0.92)		(0.30, 1.2)		(0.84, 1.5)		(0.70, 2.3)		(0.45, 2.5)		(1.1, 3.7)		(0.54, 4.8)		(0.85, 7.7)		(0.4, 1.7)		(0.85, 7.7)		(0.4, 1.7)		(1.1, 2.4)		(0.92, 4.0)	
OS for GS ≥ 8 subgroup	0.73		0.67		0.78		0.70		0.90		1.1		0.95		1.2		1.2		1.4		0.89		1.4		0.89		1.2		1.3	
	(0.36, 1.5)		(0.35, 1.3)		(0.53, 1.2)		(0.35, 1.4)		(0.48, 1.7)		(0.48, 2.4)		(0.35, 2.5)		(0.48, 3.2)		(0.54, 2.5)		(0.55, 3.4)		(0.40, 2)		(0.55, 3.4)		(0.40, 2)		(0.55, 2.5)		(0.5, 3.4)	

OS, Overall survival; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence intervals; PSA-PFS, prostate specific antigen progression-free survival; SSE, symptomatic skeletal events; GS, Gleason score; ADT, androgen deprivation therapy; APA, apalutamide; AAP, abiraterone and prednisolone; DOC, docetaxel; ENZ, enzalutamide; RT, radiotherapy; NA, not available. Comparison in bold refers to the statistically significant comparison.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, ADT + RT demonstrated superiority over ADT monotherapy in our analysis of OS and the low volume subgroup of mHSPC patients. Furthermore, ADT + RT showed comparable efficacy to most combined systemic treatment regimens in the low-volume subgroup. The combined systemic therapies showed a significant advantage over ADT monotherapy in all comparisons performed in this study, with ADT + ENZ identified as the optimal treatment in most cases. Based on limited data, we also showed that patients receiving combined therapies experienced less of a decline in QoL compared to those treated with ADT monotherapy. Based on these findings, the selection of an appropriate treatment approach for mHSPC patients by the physician should be made based on discussions regarding potential toxicities as well as the duration and cost of treatment.

Di Nunno V et al., 2020 [5].

Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients

Fragestellung

Several systemic treatments are available for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) including docetaxel (D), abiraterone and prednisone (A + P) and new anti-androgens (NA). In our study we performed a systematic review and meta-analysis assessing efficacy outcomes (survival and radiological-free survival), safety and survival on specific subgroups of patients.

Methodik

Population:

- metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC)

Intervention:

- new hormonal agent or other compounds in addition to ADT

Komparator:

- nicht definiert

Endpunkte:

- Risk of death, biochemical and radiological progression among all patients.
- Risk of death according to different pathological/clinical features.
- Evaluation of the relative risk (RR) and risk difference of serious toxicity defined as adverse events (AEs) with grade ≥ 3 specific AEs.

Hazard ratios (HRs) and RR were measures adopted for endpoints.

Recherche/Suchzeitraum:

- published between 01 January 2012 to 15 September 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool for risk of bias assessment in randomized trials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight randomized trials were included in meta-analysis for a total of 9987 patients
- all perspective, randomized Phase III clinical trials

Charakteristika der Population:

Overall, 9987 patients were included in this meta-analysis. Of these, 4994 patients received ADT monotherapy, while 4993 received ADT plus experimental compounds. In particular, among 4993 patients included in experimental arms, 1774 received docetaxel (593 also received zoledronic acid), 1557 received abiraterone, 1662 were treated with enzalutamide (n = 1137) and apalutamide (n = 525).

Of note, in the STAMPEDE trials, we considered only patients with metastatic disease for bPFS, rPFS, OS and subgroup analyses (Table 2).

Table 1 Description of studies included in meta-analysis**GETUG-AFU-15 [5, 6]**

Randomized, open-label, Phase 3 trial evaluating androgen-deprivation therapy (ADT) ± docetaxel (75 mg/m²) in patients with radiologically proven mHSPC

Primary endpoint: overall survival (OS)

Secondary endpoints: clinical progression-free survival (cPFS), biochemical progression-free survival (bPFS)

No. of patients

192 in ADT + Docetaxel arm, 193 in ADT alone arm

Median follow-up

83.9 months

Primary endpoint (mOS)

Hazard ratio (HR): 0.88 (95% CI 0.68–1.14, $p=0.3$)

Secondary endpoints (bPFS, rPFS)

0.69 (95% CI 0.55–0.87; $p=0.002$);

HR: 0.67 (95% CI 0.54–0.84; $p<0.001$)

CHAARTED [7, 8]

Randomized, open-label, Phase 3 trial evaluating androgen-deprivation therapy (ADT) ± docetaxel (75 mg/m²) in patients with radiologically proven mHSPC

Primary endpoint: overall survival (OS)

Secondary endpoints: time to development of castration resistant prostate cancer (TCRPC). Two amendments were made in this study: the first allowed the inclusion of patients with low volume metastatic disease (high volume metastatic disease was defined as: presence of visceral metastases or 4 or more bone lesions with one or more lesions beyond vertebral bodies and pelvis) and the second which expanded the initial overall cohort to 780 patients

No. of patients

397 in ADT + docetaxel arm, 393 in ADT alone arm

Median follow-up

53.7 months

Primary endpoint (mOS)

HR: 0.72 (95% CI 0.59–0.89; $p=0.0018$)

Secondary endpoints (TCRPC)

HR: 0.61 (95% CI 0.52–0.73; $p<0.001$)

STAMPEDE [9]

STAMPEDE is a multi-arm, multistage trial evaluating multiple distinct strategies in parallel against a single control arm. In this stage, patients with high risk, locally advanced, metastatic or recurrent hormone sensitive prostate cancer were randomized to receive ADT, ADT + zoledronic acid (ZA, 4 mg every 28 days), ADT + ZA + docetaxel (75 mg/mq) or ADT + docetaxel. Primary outcome was OS, secondary outcome failure free survival (FFS)

No. of patients

1184 ADT arm, 593 ADT + ZA, 593 ADT + ZA + docetaxel, 592 ADT + docetaxel

Median follow-up

43 months

Primary endpoint (mOS)

ADT vs ADT + ZA (HR=0.94, 95% CI 0.79–1.11; $p=0.45$)

ADT vs ADT + docetaxel (HR=0.78, 95% CI 0.66–0.93; $p=0.006$)

ADT vs ZA + docetaxel (HR=0.82, 95% CI 0.69–0.97; $p=0.022$)

Secondary endpoints (FFS)

ADT vs ADT + ZA (HR=0.92, 95% CI 0.81–1.04, $p=0.198$)

ADT vs ADT + docetaxel (HR=0.61, 95% CI 0.53–0.70, $p<0.001$)

ADT vs ZA + docetaxel (HR=0.62, 95% CI 0.54–0.70; $p<0.001$)

LATITUDE [10]

Double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial comparing ADT alone to ADT + abiraterone (1000 mg daily) + prednisone (5 mg daily). All patients enrolled in this study had a diagnosis of mHSPC. Moreover only patients with two of these risk factors have been enrolled: (1) Gleason of 8 or more, (2) visceral metastases, (3) three or more bone metastases

Primary endpoints: OS, rPFS

Secondary endpoints: time to the next "skeletal-related event", bPFS, time to next treatment, time to initiation of chemotherapy and time to pain progression



Table 1 (continued)

No. of patients

602 ADT + placebo + placebo arm, 597 ADT + abiraterone + prednisone arm

Median follow-up

30.4 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. rPFS)

1. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.62, 95% CI 0.51–0.76, $p < 0.001$)

2. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.47, 95% CI 0.39–0.55, $p < 0.001$)

Secondary endpoints (1. time to the next "skeletal-related event", 2. bPFS, 3. time to next treatment, 4. time to initiation of chemotherapy and 5. time to pain progression)

1. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.70, 95% CI 0.54–0.92, $p = 0.009$)

2. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.30, 95% CI 0.26–0.35, $p < 0.001$)

3. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.42, 95% CI 0.35–0.5, $p < 0.001$)

4. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.44, 95% CI 0.35–0.56, $p < 0.001$)

5. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.70, 95% CI 0.58–0.83, $p < 0.001$).

STAMPEDE [11]

STAMPEDE is a multi-arm, multistage trial evaluating multiple distinct strategies in parallel against a single control arm. In this stage, patients with newly diagnosed and metastatic, node-positive, or high-risk locally advanced (defined with the presence of two of these risk factors: T3–4, Gleason 8–10, PSA of 40 ng/mL or more) or patients with high-risk disease relapsing after radiation therapy or surgery (defined as a PSA > 4 ng/mL, with a doubling time < 6 months, PSA level > 20 ng/mL, nodal or metastatic relapse or < 12 months of total ADT with an interval of > 12 months without treatment) were randomized to receive ADT alone or ADT + abiraterone (1000 mg) + prednisone (5 mg). Of note, this was not a placebo-controlled trial. Primary outcome was OS while FFS was the intermediate primary endpoint. Adverse events, symptomatic skeletal events, PFS, prostate cancer specific survival and quality of life were secondary endpoints

No. of patients

957 ADT arm, 960 ADT + abiraterone + prednisone arm

Median follow-up

40 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. FFS)

1. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.63, 95% CI 0.52–0.76, $p < 0.001$)

2. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.29, 95% CI 0.25–0.34, $p < 0.001$)

Secondary endpoints (1. adverse events, 2. symptomatic skeletal events, 3. PFS, prostate cancer specific survival and 4. quality of life)

1. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (Grade 3–5 AEs occurred in 33% and 47% respectively)

2. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.46, 95% CI 0.37–0.58, $p < 0.001$)

3. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.40, 95% CI 0.34–0.47, $p < 0.001$)

4. Not reported

ARCHES [14]

Phase III randomized, placebo-controlled clinical trial comparing ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (160 mg) in patients with mHSPC.

Primary endpoint was rPFS and OS. Secondary endpoints are: bPFS, time to new anticancer treatment, PSA undetectable rate, objective response rate (ORR), time to deterioration in urinary symptoms. To date only data of rPFS final analysis and interim OS analysis have been published

No. of patients

576 ADT + placebo arm, 574 ADT + enzalutamide arm

Median follow-up

Not reported

Primary endpoints (1. mOS, 2. rPFS)

1. Only result of interim analysis reported (immature follow up)

2. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (HR = 0.39, 95% CI 0.30–0.50, $p < 0.0001$)

Secondary endpoints (1. bPFS, 2. time to new anticancer treatment, 3. PSA undetectable rate, 4. objective response rate, 5. time to deterioration in urinary symptoms):

1. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (HR 0.19, 95% CI 0.13–0.26, $p < 0.0001$)

2. ADT + placebo vs ADT + Enzalutamide (HR 0.28, 95% CI 0.20–0.40, $p < 0.0001$)

3. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (17.6% vs 68.1%, $p < 0.0001$)

4. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (63.7% vs 83.1%, $p < 0.0001$)

5. Not reported

Table 1 (continued)

ENZAMET [13]

Open-label, randomized, Phase 3 trial investigating the combination between enzalutamide (160 mg) and ADT versus ADT alone in patients with mHSPC. Primary endpoint was OS while bPFS, clinical PFS, radiological PFS and safety were secondary outcomes. After the enrollment of 88 patients, the early administration of docetaxel with testosterone suppression was permitted. Up to two cycles of docetaxel were permitted before randomization. Randomization was performed considering also the presence of high or low volume disease (high volume disease defined as defined as the presence of visceral metastases or at least four bone lesions with at least one lesion located beyond the vertebral bodies and pelvis)

No. of patients:

562 ADT, 563 ADT+enzalutamide arm

Median follow-up:

34 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. PFS):

1. ADT vs ADT +enzalutamide arm (HR 0.67, 95% CI 0.52-0.86, $p=0.002$)

2. ADT vs ADT +enzalutamide arm (HR clinical PFS=0.40, 95% CI 0.33-0.49 $p<0.0001$)

Secondary endpoints (1. bPFS, 2. clinical PFS, and 3. safety)

1. ADT vs ADT+enzalutamide arm (HR clinical PFS=0.39, 95% CI 0.33-0.47 $p<0.0001$)

2. ADT vs ADT+enzalutamide arm (HR clinical PFS=0.40, 95% CI 0.33-0.49 $p<0.0001$)

3 ADT vs ADT +enzalutamide arm (34% vs 42%)

TITAN [12]

Double-blind, Phase 3 trial comparing apalutamide (240 mg) to placebo in addition to standard ADT in patients with mHSPC. Previous docetaxel treatment was allowed. Primary endpoints were OS and rPFS. Secondary endpoint were: time to cytotoxic chemotherapy, time to pain progression, time to chronic opioid use, time to skeletal-related event

Randomization was performed considering also the presence of high or low volume disease (high volume disease defined as defined as the presence of visceral metastases or at least four bone lesions with at least one lesion located beyond the vertebral bodies and pelvis)

No. of patients

527 ADT+placebo, 525 ADT+apalutamide

Median follow-up

22.7 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. rPFS)

1. ADT+placebo vs ADT+apalutamide (HR 0.67; 95% CI 0.51-0.89, $p=0.005$)

2. ADT+placebo vs ADT+apalutamide (HR 0.48, 95% CI 0.39-0.60, $p<0.001$)

Secondary endpoints (1. time to cytotoxic chemotherapy, 2. time to pain progression, 3. time to chronic opioid use, 4. time to skeletal-related event, 5. bPFS)

1. ADT+placebo vs ADT+apalutamide (HR 0.39, 95% CI 0.27-0.56, $p<0.0001$)

2. Not performed

3 Not performed

4. Not performed

5. ADT+placebo vs ADT+apalutamide (HR 0.26, 95% CI 0.21-0.32, $p<0.0001$)

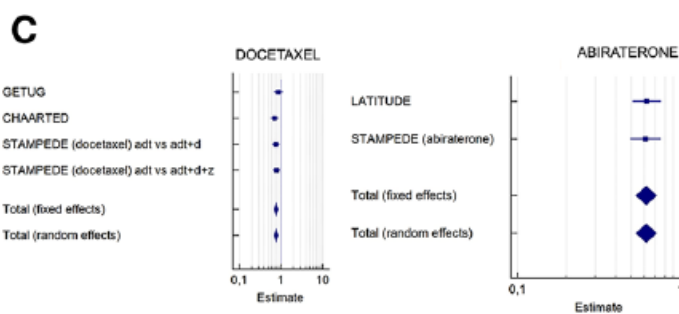
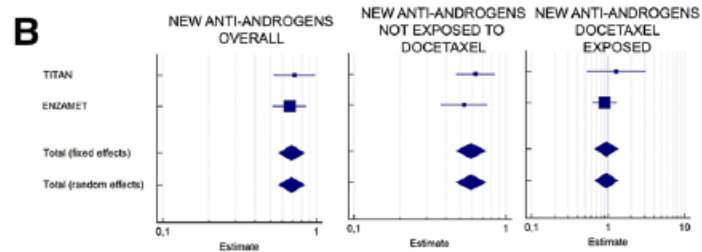
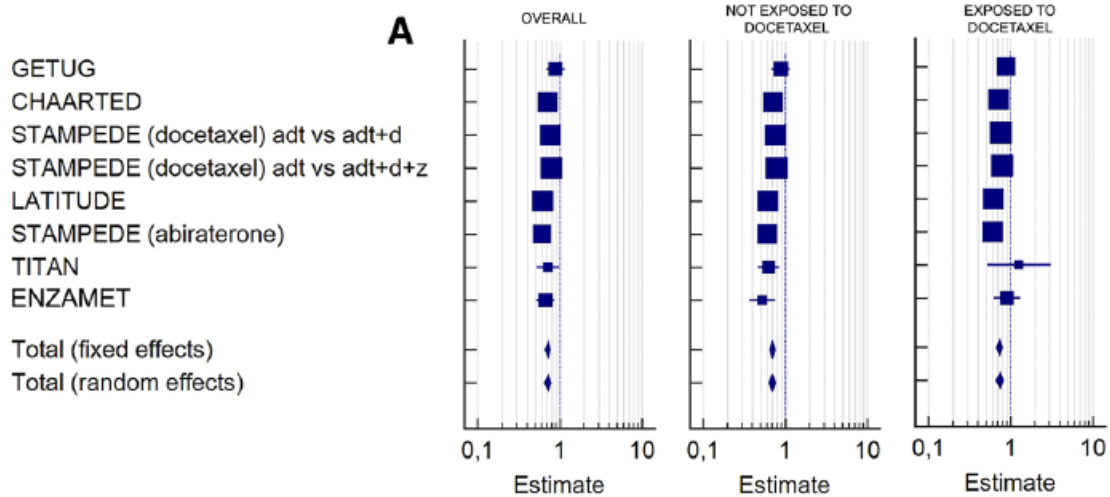
Qualität der Studien:

Table 2 Risk of bias among trials included: + low risk of bias, – high risk of bias, ? uncertain risk of bias

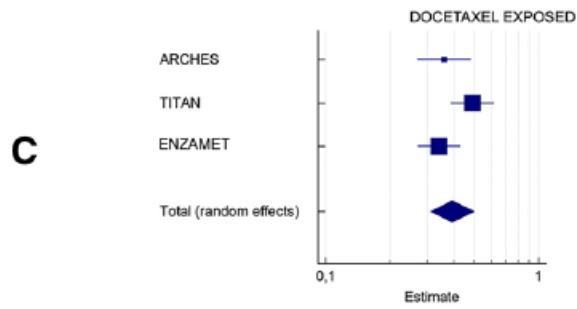
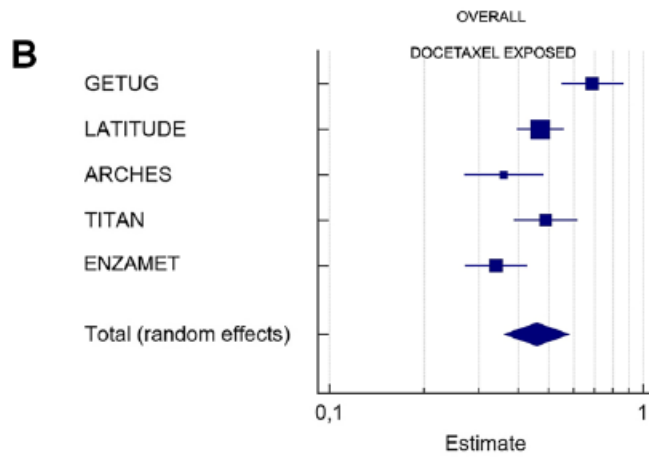
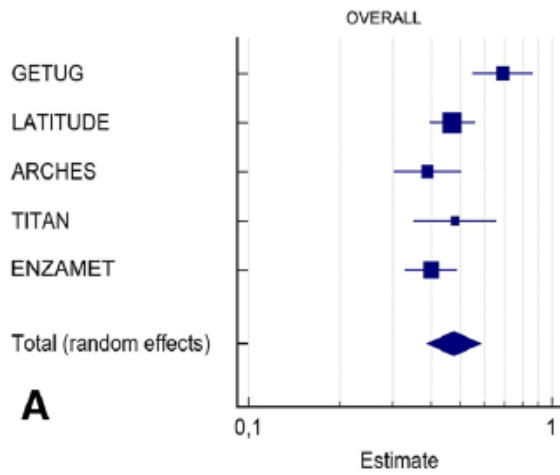
Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome and assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
GETUG-AFU-15 [5, 6]	+	+	–	–	+	+	+
CHAARTED [7, 8]	+	+	–	–	+	?	+
STAMPEDE [9]	+	+	–	–	+	+	+
LATITUDE [10]	+	+	+	+	+	+	+
STAMPEDE [11]	+	+	–	–	+	+	+
ARCHES [14]	?	+	+	+	–	–	?
ENZAMET[13]	+	+	–	–	+	+	+
TITAN [12]	+	+	+	+	+	+	+

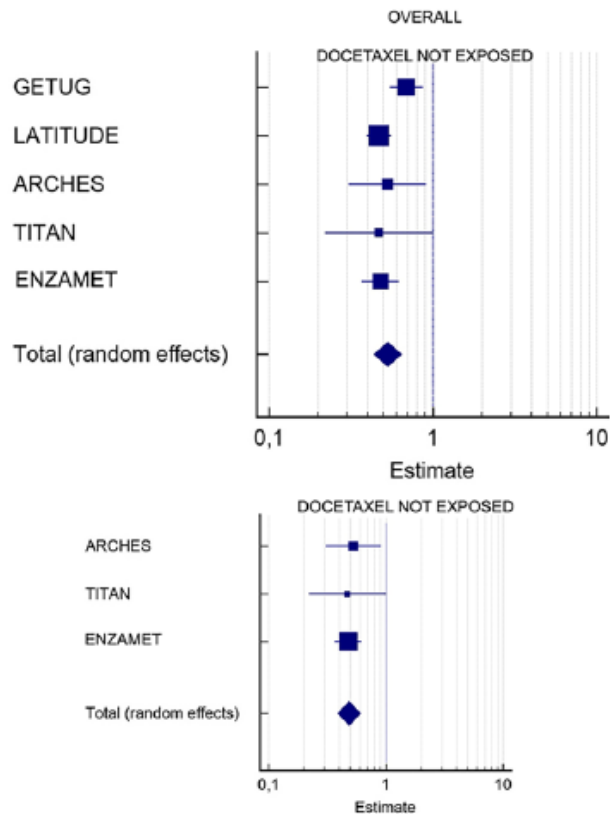
Studienergebnisse:

- Overall survival (OS) analysis among patients with metastatic hormone sensitive prostate cancer.
 - a All patients included, including patients not previously exposed to docetaxel, patients previously exposed to docetaxel.
 - b New anti-androgens overall, exposed and not previously exposed to docetaxel.
 - c OS result among metastatic patients receiving docetaxel; OS result among metastatic patients receiving abiraterone



- Radiological progression-free (rPFS) analysis.
 - All studies reporting rPFS.
 - All studies including patients who received docetaxel before experimental treatment, all studies including patients not exposed to docetaxel.
 - New anti-androgen treatment among patients who did not receive docetaxel and among patients previously exposed to docetaxel





Overall Survival (OS) and Radiological Progression-Free Survival (rPFS) Analysis

Overall, the administration of experimental compounds resulted in a survival advantage (pooled-random HR 0.714; CI 0.656–0.777; p value < 0.001; I² = 15.66%, p = 0.31; Fig. 2a.1). The survival advantage was confirmed after the inclusion of previously untreated patients (pooled-random HR 0.697; CI 0.629–0.772; p value < 0.001; I² = 37.78%, p = 0.13; Fig. 2a.2) and previous docetaxel or concomitant exposed patients (pooled-random HR 0.736; CI 0.662–0.819; p value < 0.001; I² = 35.59%, p = 0.14; Fig. 2a.3).

Survival benefit was demonstrated in patients treated with docetaxel (pooled-random HR 0.736; CI 0.662–0.819; p value < 0.001; I² = 0.00%, p = 0.69; Fig. 2c.1), abiraterone (pooled-random HR 0.615, 95% CI 0.532–0.712; p value < 0.001; I² = 0.00%, p = 0.91; Fig. 2c.2) and new anti-androgens (pooled-random for enzalutamide/apalutamide- treated patients: 0.690, 95% CI 0.568–0.838; p value < 0.001; I² = 0.00%, p = 0.72; Fig. 2b.1).

- Among patients treated with apalutamide or enzalutamide, the survival benefit was confirmed in previously untreated patients (pooled random HR 0.587, 95% CI, 0.467–0.736, p < 0.001, I² = 0.00%, p = 0.46; Fig. 2b.2) but no survival benefit emerged in patients exposed (concomitant or subsequently) with docetaxel (pooled random HR 0.948, 95% CI 0.671–1.338, p = 0.760, I² = 0%, p = 0.48; Fig. 2b.3).
- Regarding rPFS analyses, we considered five of eight studies selected [5, 6, 10, 12–14] (three studies did not report data on rPFS [7–9, 11]). Overall, the administration of experimental compounds resulted in prolonged rPFS in overall cohort (pooled random HR: 0.475, 95% CI 0.390–0.579, p < 0.001). Heterogeneity was statistically significant with an I² value of 74%, p = 0.004 (Fig. 3a). The radiological progression-free advantage was also achievable including patients previously untreated (Fig. 3b.1) and exposed (concomitant or subsequently) with docetaxel to docetaxel (in this case Heterogeneity was statistically significant. I² value: 81.62%, p = 0.0002; Fig. 3b.2).

- When we consider only the three studies with a cohort of previously treated patients, the rPFS advantage was available in all patients, previously untreated patients (Fig. 3c.2) and previously treated patients (or patients who received concomitant docetaxel) (Fig. 3c.3). An extensive summary of the results achieved for this aim are available in the Supplementary Material.
- In bPFS analyses, we collected data provided by four of eight studies [5, 6, 10, 13, 14]. In this analyses, administration of experimental compounds (docetaxel, enzalutamide or abiraterone) resulted in a significant improvement of bPFS, although heterogeneity was statistically significant ($I^2 = 93.99\%$, $p < 0.0001$). Similar results have been observed when analysis was restricted to patients who received hormonal experimental compounds ($I^2 = 85.9\%$, $p = 0.0008$) or enzalutamide ($I^2 = 92.38\%$, $p = 0.0003$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of chemotherapy, abiraterone or new antiandrogens to ADT improves survival of patients with mHSPC. Our finding is not surprising considering results achieved by each drug in randomized studies. The use of a new anti-androgen may not improve survival of patients receiving concomitant docetaxel or previous docetaxel. However, the large heterogeneity among studies evaluating this issue limits the value of this observation. According to our results, patients with visceral metastases did not seem to show a survival benefit with the administration of new anti-androgens. Initial Gleason score may be related to different outcomes among patients receiving docetaxel or abiraterone. Toxicity profiles of these drugs confirmed the known hematological toxicity of docetaxel and cardiovascular toxicity associated with abiraterone. High-grade AEs typically associated with new anti-androgens rarely occur during or after treatment.

Results of our meta-analysis suggest that:

- Patient selection is essential before treatment planning. Indeed, some patients do not benefit from a specific treatment (such as docetaxel for patients with low tumor volume or enzalutamide/apalutamide in patients previously exposed to chemotherapy)
- Disease assessment may be an important issue to consider before treatment planning. Low Gleason score may be associated with lowest effect of abiraterone on survival. The presence of visceral metastases should discourage the adoption of apalutamide or enzalutamide.
- Toxicity profile of agents should be carefully considered, and administration of enzalutamide/apalutamide may be a treatment of choice in frail patients. The cardiotoxicity of abiraterone should be considered in patients with high number of cardiovascular comorbidities, while patients with hematopoietic dysfunction or higher risk of infective disease should be discouraged from the adoption of docetaxel in this setting.

Kommentare zum Review

- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor
 - Buonerba C et al. 2020 [2] In conclusion, our results discourage the sequential or concurrent use of both docetaxel and an ARAT agent regardless of tumor volume or other factors. It is also interesting to note that prior docetaxel use and tumor volume/presence of visceral metastasis were the only factors showing a negative influence on ARAT efficacy among the eight considered, which underlines the need for predictive factors in this setting.
 - Sun G et al. 2018 [21] Abi+ADT vs. Doc+ ADT; Conclusion: Among M1 patients with younger age (<70years), ECOGPS0-1 or aggressive Gleason score ($GS \geq 8$), upfront Abi

showed superiority to Doc in prolonging FFS. For a subset of populations, Abi may be the first choice for men who start treatment for the first time

Marchioni M et al., 2020 [14].

New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis

Fragestellung

Docetaxel represent the standard of care in patients with metastatic, hormone sensitive prostate cancer. However, androgen receptor axis targeted therapies have also been shown to be effective. We aimed to analyze findings in randomized controlled trials investigating first-line treatment for hormone sensitive prostate cancer.

Methodik

Population:

- patients with mHSPC

Intervention/ Komparator:

- novel systemic compounds compared to ADT only or in association with any systemic treatment

Endpunkte:

- The primary outcome of interest was OS and secondary outcomes of interest were PFS and high grade (grades 3 to 5) AEs.
- OS followup was defined as the time from treatment initiation to death from any cause or to the last followup available.
- PFS followup was defined as the time from treatment initiation to radiological or clinical progression, death or the last followup.

Recherche/Suchzeitraum:

- In July 2019 we performed a computerized, systematic literature search of studies published up to June 2019 using PubMed, Web of Science, Scopus and ScienceDirect.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The RoBs of each study and outcomewere evaluated and then graphically depicted as RoB summaries and graphs using RevMan, version 5.3.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 13

Charakteristika der Population:

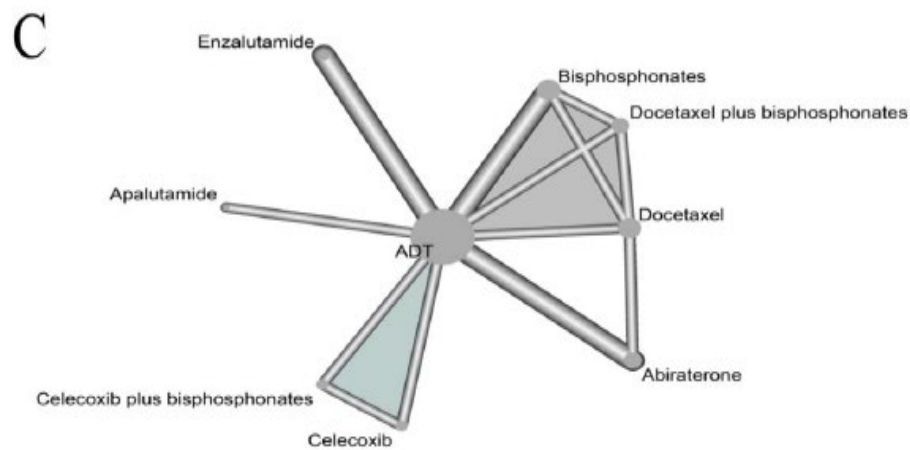
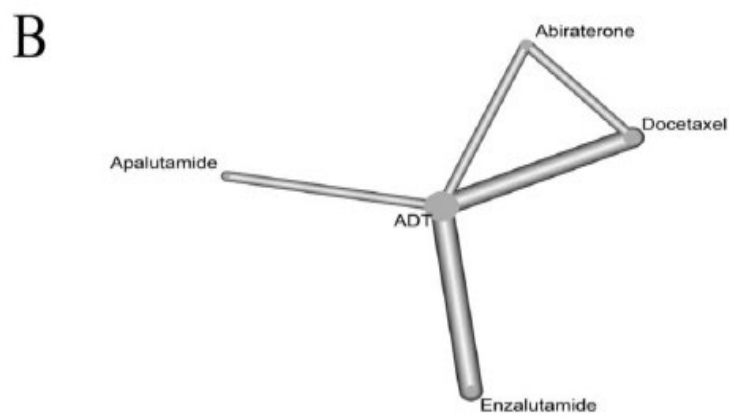
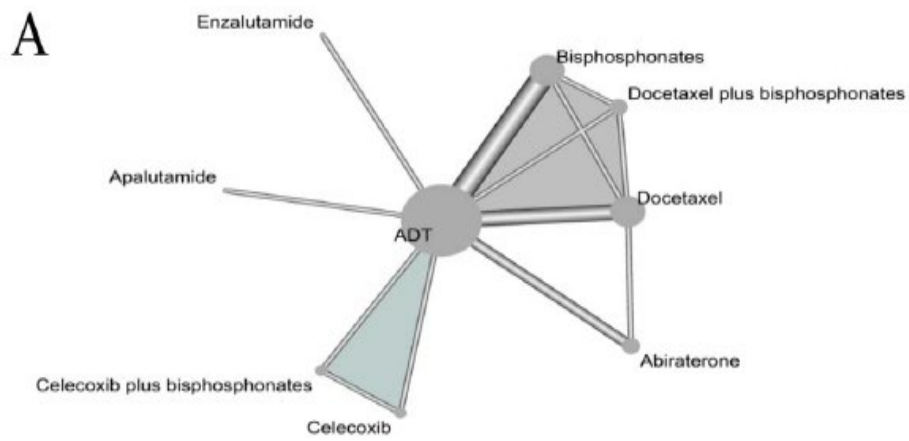
Supplementary Table 1 – Main characteristics of included studies

Study	First author (publication year)	Years enrollment	Type of study	Treatment comparison	Primary endpoint	Number of patients
STAMPEDE (Arm G)	James et al. (2017)	2011 - 2014	Open label	ADT+ AA vs. ADT	OS	502 vs. 500
STAMPEDE (Arm B) (Arm C) (Arm E)	James et al (2016)	2005 - 2013	Open label	ADT + ZA vs. ADT ADT + DOC vs. ADT ADT + ZA + DOC vs. ADT	OS	366 vs. 724 362 vs. 724 365 vs. 724
CHAARTED	Kyriakopoulos (2018)	2006 - 2012	Open label	ADT + DOC vs. ADT	OS	393 vs. 397
ARCHES	Armstrong et al. (2019)	2016 - 2018	Double blind	ADT + ENZA vs. ADT	rPFS	576 vs. 574
GETUG AFU 15	Gravis et al. (2016)	2004 - 2008	Open label	ADT + DOC vs. ADT	OS	192 vs. 193
LATITUDE	Fizazi et al. (2019)	2013 - 2014	Double blind	ADT + AA vs. ADT	OS	597 vs. 602
ENZAMET	Davis et al. (2019)	2014 - 2017	Open label	ADT + ENZA vs. ADT	OS	563 vs. 562
TITAN	Chi et al. (2019)	2015 - 2017	Double blind	ADT + APA vs. ADT	rPFS	525 vs. 527
ZAPCA	Kamba et al. (2017)	2008 - 2010	Open label	ADT + ZA vs. ADT	FFS	115 vs. 112
CALGB	Smith et al. (2014)	2004 - 2012	Double blind	ADT + ZA vs. ADT	SREFS	323 vs. 322
MRC-PRO5	Dearnaley et al. (2003)	1994 - 1998	Double blind	ADT + SC vs. ADT	BPFS	155 vs. 156
STAMPEDE (Arm D) (Arm F)	Mason et al. (2017)	2005 - 2011	Open label	ADT + Celecoxib vs. ADT ADT + ZA + Celecoxib vs. ADT	OS	188 vs. 377 190 vs. 377
STAMPEDE (Arm C) (Arm G)	Sydes et al. (2018)	2011 - 2013	Open label	ADT + AA vs. ADT + DOC	OS	227 vs. 115

ADT: Androgen deprivation therapy; AA: Abiraterone Acetate; ZA: Zoledronic Acid; DOC: Docetaxel; ENZA: Enzalutamide; APA: Apalutamide; SC: Sodium Clodronate; OS: Overall Survival; FFS: Failure free survival; rPFS: radiographic progression-free survival; SREFS: Skeletal related events-free survival; BPFS: Bone progression-free survival

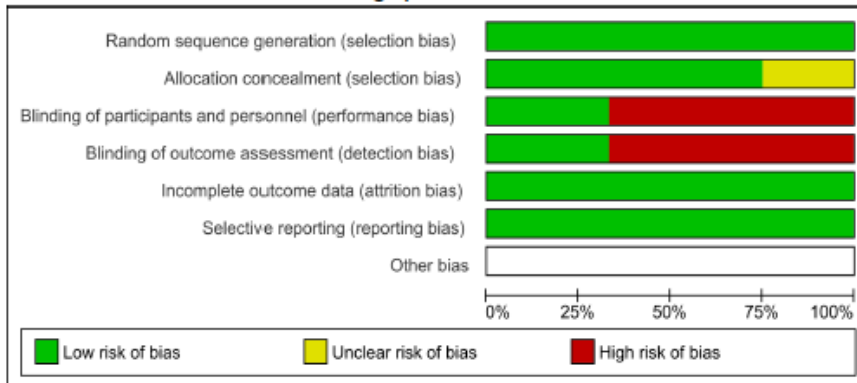
Figure 1. Evidence networks. A, overall mortality. B, progression. C, high grade adverse events.

Thickness of each arm is proportional to number of studies participating in network. Diameter of each junction point is proportional to number of studies including respective treatment. Shaded areas indicate multi-arm studies.

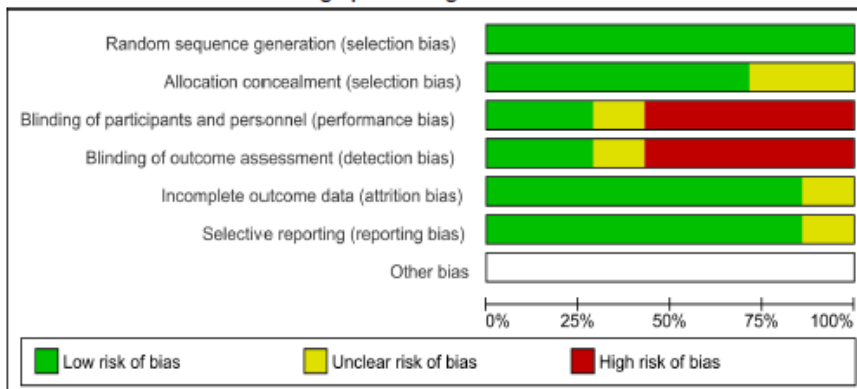


Qualität der Studien:

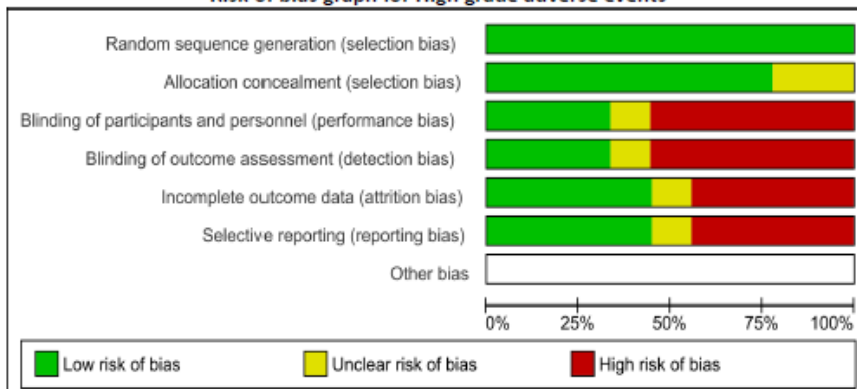
Risk of bias graph for Overall Survival



Risk of bias graph for Progression—Free Survival



Risk of bias graph for High grade adverse events



Risk of bias summary for Overall Survival

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CHI NEM 2019	+	+	+	+	+	+	
Davis NEM 2019	+	+	+	+	+	+	
Deamaley Lancet Oncol 2009	+	+	+	+	+	+	
Ftazai Lancet Oncol 2019	+	?	+	+	+	+	
Gravis Lancet Oncol 2013	+	+	+	+	+	+	
James Lancet 2016	+	+	+	+	+	+	
James NEM 2017	+	+	+	+	+	+	
Kamba Int J Clin Oncol 2017	+	+	+	+	+	+	
Kyrakopoulos JCO 2018	+	?	+	+	+	+	
Mason JCO 2017	+	+	+	+	+	+	
Smith JCO 2014	+	+	+	+	+	+	
Sydes Ann Oncol 2018	+	+	+	+	+	+	

Risk of bias summary for Disease Progression—Free Survival

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amstrong JCO supplement 2019	+	+	+	+	+	+	
CHI NEM 2019	+	?	+	+	+	+	
Davis NEM 2019	+	+	+	+	+	+	
Ftazai Lancet Oncol 2019	+	+	+	+	+	+	
Gravis Lancet Oncol 2013	+	+	+	+	+	+	
Kyrakopoulos JCO 2018	+	?	+	+	+	+	
Sydes Ann Oncol 2018	+	+	+	+	+	+	

Risk of bias summary for High grade adverse events

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amstrong JCO Supplement 2019	+	+	+	+	+	+	
CHI NEM 2019	+	?	+	+	+	+	
Davis NEM 2019	+	+	+	+	+	+	
Ftazai Lancet Oncol 2019	+	+	+	+	+	+	
James Lancet 2016	+	+	+	+	+	+	
James NEM 2017	+	+	+	+	+	+	
Mason JCO 2017	+	+	+	+	+	+	
Smith JCO 2014	+	+	+	+	+	+	
Sydes Ann Oncol 2018	+	+	+	+	+	+	

The overall quality of included studies was high with a low selection and reporting RoB for the main investigated outcomes but with a high performance and detection RoB. Conversely, there was high attrition and reporting RoB for AEs outcome due to incomplete information on AEs and no stratification by metastatic status.

Studienergebnisse:

- Survival

Overall. A total of 4,006 deaths were recorded. The pooled effect favored each combination treatment compared to ADT alone except for celecoxib (HR 0.94, 95% CI 0.75-1.18, fig. 2, A). Our analyses failed to demonstrate the superiority of any included treatment compared to docetaxel (fig. 2, B). However, abiraterone, enzalutamide and apalutamide were associated with lower overall mortality rates. On P-score analysis there was a higher probability of being the preferred treatment for abiraterone (85%), enzalutamide (78%) and apalutamide (78%) compared to docetaxel (60%). NMA estimated effects favored docetaxel, abiraterone, enzalutamide and apalutamide over other treatments (supplementary table 2, <https://www.jurology.com>).

Supplementary Table 2– Head to head comparison of each treatment showing hazard ratios and 95% confidence interval for risk of overall mortality. The lower-left of the table show the results from the network meta-analysis (direct and indirect evidences), the upper-right of the table (gray background) show the results deriving from direct comparisons only. Statistically significant comparisons are reported in bold.

Comparisons should be read from the left to the right in both the lower-left and upper-right of the table. For instance the comparison Abiraterone vs. androgen deprivation therapy (ADT) derived from the meta-analysis of direct comparisons within randomized clinical trials showed an hazard ratio [95% confidence interval]: 0.64 [0.56-0.73] in favor to Abiraterone. Similarly, the comparison of Abiraterone vs. ADT derived from the network meta-analysis, taking into account both direct and indirect comparisons, showed an hazard ratio [95% confidence interval]: 0.66 [0.58-0.75] in favor to Abiraterone.

Hazard ratios [95%CI] derived from meta-analysis of direct evidences									
Abiraterone	0.64 [0.56; 0.73]
0.98 [0.72; 1.33]	Apalutamide	0.67 [0.51; 0.89]
0.98 [0.74; 1.30]	1.00 [0.69; 1.46]	Enzalutamide	0.67 [0.52; 0.86]
0.89 [0.76; 1.05]	0.90 [0.67; 1.22]	0.90 [0.69; 1.19]	Docetaxel	0.82 [0.67; 1.00]	0.96 [0.78; 1.18]	.	.	.	0.77 [0.68; 0.87]
0.76 [0.64; 0.90]	0.77 [0.57; 1.04]	0.77 [0.59; 1.02]	0.85 [0.74; 0.99]	Bisphosphonates	1.18 [0.97; 1.43]	.	.	.	0.87 [0.77; 0.98]
0.86 [0.70; 1.06]	0.87 [0.63; 1.21]	0.87 [0.65; 1.18]	0.97 [0.81; 1.16]	1.13 [0.95; 1.35]	Docetaxel plus bisphosphonates	.	.	.	0.79 [0.66; 0.95]
0.70 [0.54; 0.91]	0.71 [0.50; 1.02]	0.71 [0.51; 1.00]	0.79 [0.61; 1.02]	0.92 [0.72; 1.19]	0.82 [0.62; 1.08]	Celecoxib	1.21 [0.93; 1.57]	.	0.94 [0.75; 1.18]
0.84 [0.65; 1.10]	0.86 [0.60; 1.23]	0.86 [0.61; 1.21]	0.95 [0.73; 1.23]	1.11 [0.86; 1.44]	0.98 [0.74; 1.31]	1.21 [0.93; 1.57]	Celecoxib plus bisphosphonates	.	0.78 [0.62; 0.98]
0.66 [0.58; 0.75]	0.67 [0.51; 0.89]	0.67 [0.52; 0.86]	0.74 [0.66; 0.83]	0.87 [0.77; 0.97]	0.77 [0.65; 0.91]	0.94 [0.75; 1.18]	0.78 [0.62; 0.98]	ADT	
Hazard ratios [95%CI] derived from network meta-analysis (direct and indirect evidences)									

Comparisons should be read from the left to the right in both the lower-left and upper-right of the table. For instance the comparison Abiraterone vs. androgen deprivation therapy (ADT) derived from the meta-analysis of direct comparisons within randomized clinical trials showed an hazard ratio [95% confidence interval]: 0.64 [0.56-0.73] in favor to Abiraterone. Similarly, the comparison of Abiraterone vs. ADT derived from the network meta-analysis, taking into account both direct and indirect comparisons, showed an hazard ratio [95% confidence interval]: 0.66 [0.58-0.75] in favor to Abiraterone.

The model failed to show heterogeneity (within design $I^2=0\%$, $t_2=0$, $p=0.664$) and inconsistency (between design $p=0.380$). The GRADE quality of all direct comparisons was high but it was downgraded to intermediate and low in most cases for the NMA evidence. No statistically significant difference was found between estimates (all $p>0.05$, supplementary material 4, <https://www.jurology.com>)

Supplementary material 4 – Quality of evidences comparing treatment on respect to the overall mortality according to the GRADE working Group approach.

comparison	Direct evidence			Indirect evidence			Network Meta-analysis evidence			
	logHR ± SE	p-value	Quality	logHR ± SE	p-value	Quality	logHR ± SE	p-value	p-value for disagreement	Quality
Abiraterone vs ADT	-0.45 ± 0.07	<0.001	⊕⊕⊕⊕	-0.15 ± 0.21	0.456	⊕⊕⊕	-0.42 ± 0.06	<0.001	0.177	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Apalutamide	-	-	-	-0.02 ± 0.16	0.913	⊕⊕	-0.02 ± 0.16	0.913	-	⊕⊕
Abiraterone vs Biphosfonate	-	-	-	-0.28 ± 0.09	0.001	⊕⊕⊕	-0.28 ± 0.09	0.001	-	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Celecoxib	-	-	-	-0.36 ± 0.13	0.007	⊕⊕⊕	-0.36 ± 0.13	0.007	-	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Celecoxib plus bisph	-	-	-	-0.17 ± 0.13	0.204	⊕⊕	-0.17 ± 0.13	0.204	-	⊕⊕
Abiraterone vs Docetaxel	0.12 ± 0.2	0.533	⊕⊕⊕	-0.17 ± 0.09	0.063	⊕⊕⊕	-0.12 ± 0.08	0.154	0.177	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Docetaxel plus bisph	-	-	-	-0.15 ± 0.11	0.150	⊕⊕⊕	-0.15 ± 0.11	0.15	-	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Enzalutamide	-	-	-	-0.02 ± 0.14	0.906	⊕⊕⊕	-0.02 ± 0.14	0.906	-	⊕⊕⊕
Apalutamide vs ADT	-0.4 ± 0.14	0.005	⊕⊕⊕⊕	-	-	-	-0.4 ± 0.14	0.005	-	⊕⊕⊕⊕
Biphosfonate vs ADT	-0.14 ± 0.06	0.019	⊕⊕⊕	-0.11 ± 0.25	0.648	⊕⊕	-0.14 ± 0.06	0.017	0.902	⊕⊕⊕
Celecoxib vs ADT	-0.06 ± 0.12	0.593	⊕⊕⊕	-	-	-	-0.06 ± 0.12	0.593	-	⊕⊕⊕
Celecoxib plus bisph vs ADT	-0.25 ± 0.12	0.033	⊕⊕⊕	-	-	-	-0.25 ± 0.12	0.033	-	⊕⊕⊕
Docetaxel vs ADT	-0.26 ± 0.06	<0.001	⊕⊕⊕⊕	-0.57 ± 0.17	0.001	⊕⊕⊕	-0.3 ± 0.06	<0.001	0.081	⊕⊕⊕
Docetaxel plus bisph vs ADT	-0.24 ± 0.1	0.014	⊕⊕⊕⊕	-0.39 ± 0.2	0.049	⊕⊕	-0.27 ± 0.09	0.002	0.478	⊕⊕⊕
Enzalutamide vs ADT	-0.4 ± 0.13	0.002	⊕⊕⊕⊕	-	-	-	-0.4 ± 0.13	0.002	-	⊕⊕⊕⊕
Apalutamide vs bisph	-	-	-	-0.26 ± 0.15	0.094	⊕	-0.26 ± 0.15	0.094	-	⊕
Apalutamide vs Celecoxib	-	-	-	-0.34 ± 0.18	0.064	⊕	-0.34 ± 0.18	0.064	-	⊕
Apalutamide vs Celecoxib plus bisph	-	-	-	-0.15 ± 0.18	0.408	⊕	-0.15 ± 0.18	0.408	-	⊕
Apalutamide vs Docetaxel	-	-	-	-0.1 ± 0.15	0.512	⊕⊕⊕	-0.1 ± 0.15	0.512	-	⊕⊕⊕
Apalutamide vs Docetaxel plus bisph	-	-	-	-0.14 ± 0.17	0.415	⊕⊕⊕	-0.14 ± 0.17	0.415	-	⊕⊕⊕
Apalutamide vs Enzalutamide	-	-	-	0.00 ± 0.19	0.999	⊕⊕⊕	0 ± 0.19	0.999	-	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Celecoxib	-	-	-	-0.08 ± 0.13	0.536	⊕⊕⊕	-0.08 ± 0.13	0.536	-	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Celecoxib plus bisph	-	-	-	0.11 ± 0.13	0.418	⊕⊕⊕	0.11 ± 0.13	0.418	-	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Docetaxel	0.20 ± 0.1	0.049	⊕⊕⊕⊕	0.11 ± 0.11	0.343	⊕	0.16 ± 0.08	0.037	0.522	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Docetaxel plus bisph	0.16 ± 0.1	0.102	⊕⊕⊕⊕	-0.09 ± 0.23	0.700	⊕	0.12 ± 0.09	0.179	0.312	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Enzalutamide	-	-	-	0.26 ± 0.14	0.068	⊕	0.26 ± 0.14	0.068	-	⊕
Celecoxib vs Celecoxib plus bisph	0.19 ± 0.13	0.164	⊕⊕⊕	-	-	-	0.19 ± 0.13	0.164	-	⊕⊕⊕
Celecoxib vs Docetaxel	-	-	-	0.24 ± 0.13	0.067	⊕⊕⊕	0.24 ± 0.13	0.067	-	⊕⊕⊕
Celecoxib vs Docetaxel plus bisph	-	-	-	0.20 ± 0.14	0.159	⊕	0.2 ± 0.14	0.159	-	⊕

- Progression-Free.

Overall progression was noted in 1,265 cases. The pooled effect was in favor of each treatment included in analysis compared to ADT (fig. 3, A). The largest magnitude in terms of the effect on PFS was an advantage of enzalutamide (HR 0.40, 95% CI 0.34-0.46). This effect was also reflected in the indirect comparison of enzalutamide to docetaxel (HR 0.61, 95% CI 0.49-0.75). However, abiraterone (HR 0.71, 95% CI 0.59-0.86) and apalutamide (HR 0.74, 95% CI 0.57-0.95) also showed an advantage over docetaxel (fig. 3, B). On P-score analysis enzalutamide (96%), followed by abiraterone (67%) and apalutamide (62%) had the highest probability of being the preferred treatment.

The NMA failed to show a statistically significant difference when comparing abiraterone, apalutamide and enzalutamide to each other (fig. 4).

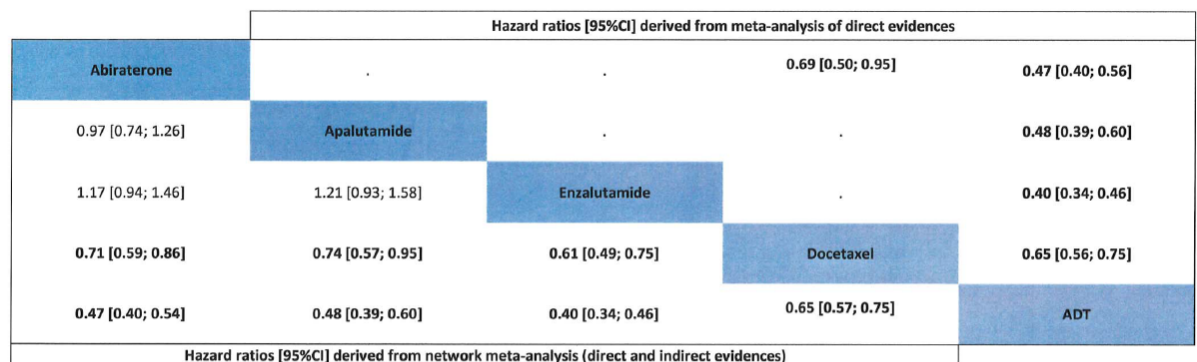


Figure 4. Head-to-head comparison of each treatment shows HR and 95% CI of disease progression risk. Read comparisons from left to right, ie abiraterone vs ADT comparison from direct comparison meta-analysis in RCTs shows HR 0.47 (95% CI 0.40–0.56) in favor of abiraterone. Lower left, network meta-analysis results (direct and indirect evidence). Gray upper right, direct comparison results. Bold indicates statistically significant comparison.

The model also failed to show heterogeneity (within design $I^2=0\%$, $t_2=0$ and $p=0.774$) and inconsistency (between design $p=0.804$). The GRADE quality of all direct comparisons was high but it was downgraded to intermediate and low in most cases for

the NMA evidence. No statistically significant difference was found between estimates (all $p > 0.05$, supplementary material 5, <https://www.jurology.com>).

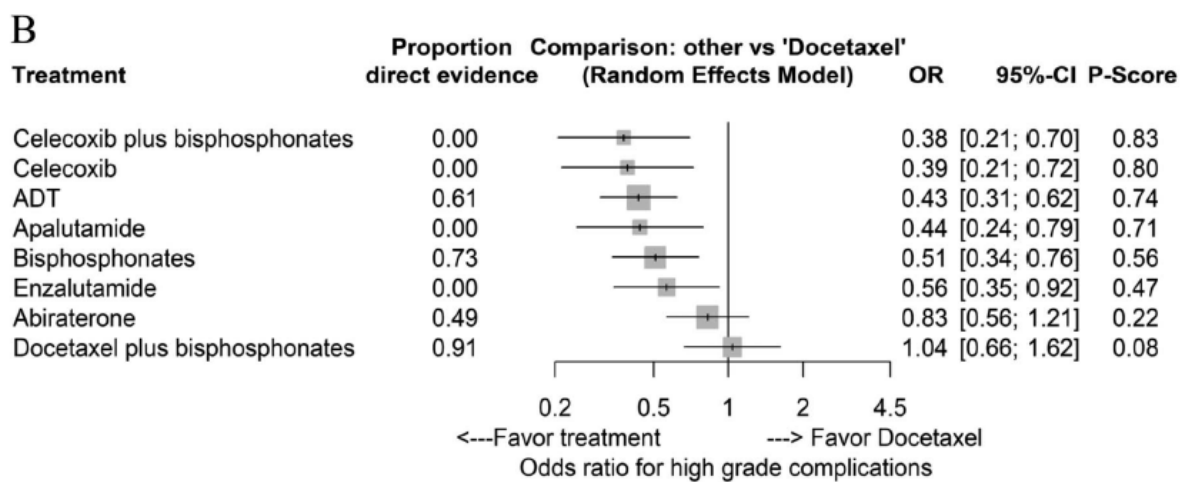
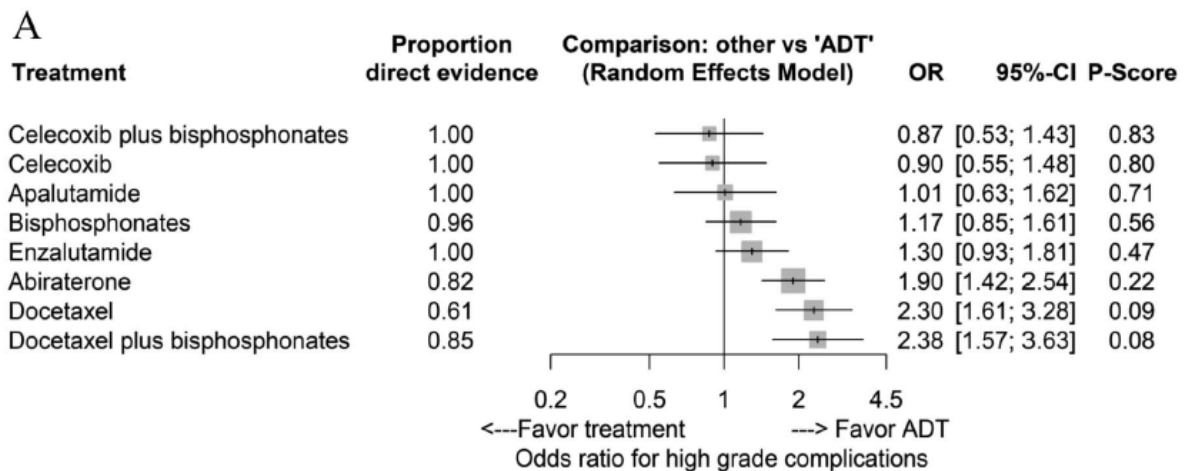
Supplementary material 5 – Quality of evidences comparing treatment on respect to the disease progression according to the GRADE working Group approach.

comparison	Direct evidence			Indirect evidence			Network Meta-analysis evidence			
	logHR \pm SE	p-value	Quality	logHR \pm SE	p-value	Quality	logHR \pm SE	p-value	p-value for disagreement	Quality
Abiraterone vs ADT	-0.76 \pm 0.09	<0.001	⊕⊕⊕⊕	-0.80 \pm 0.18	<0.001	⊕⊕⊕	-0.77 \pm 0.08	<0.001	0.804	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Apalutamide	-	-		-0.03 \pm 0.13	0.821	⊕⊕⊕	-0.03 \pm 0.14	0.821		⊕⊕⊕
Abiraterone vs Docetaxel	-0.37 \pm 0.16	0.023	⊕⊕⊕⊕	-0.32 \pm 0.12	0.005	⊕⊕⊕	-0.34 \pm 0.09	<0.001	0.804	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Enzalutamide	-	-		0.16 \pm 0.11	0.151	⊕⊕⊕	0.16 \pm 0.11	0.151		⊕⊕⊕
Apalutamide vs ADT	-0.71 \pm 0.11	<0.001	⊕⊕⊕⊕	-	-		-0.73 \pm 0.11	<0.001		⊕⊕⊕
Docetaxel vs ADT	-0.43 \pm 0.07	<0.001	⊕⊕⊕⊕	-0.38 \pm 0.19	0.039	⊕⊕⊕	-0.43 \pm 0.07	<0.001	0.804	⊕⊕⊕
Enzalutamide vs ADT	-0.93 \pm 0.08	<0.001	⊕⊕⊕⊕	-	-		-0.93 \pm 0.08	<0.001		⊕⊕⊕
Apalutamide vs Docetaxel	-	-		-0.31 \pm 0.13	0.018	⊕⊕⊕	-0.31 \pm 0.13	0.018		⊕⊕⊕
Apalutamide vs Enzalutamide	-	-		0.19 \pm 0.14	0.158	⊕⊕⊕	0.19 \pm 0.14	0.158		⊕⊕⊕
Docetaxel vs Enzalutamide	-	-		0.50 \pm 0.11	<0.001	⊕⊕⊕	0.50 \pm 0.11	<0.001		⊕⊕⊕

- Adverse Events

The pooled effect revealed a higher AE rate in patients treated with abiraterone (OR 1.90, 95% CI 1.42-2.54), docetaxel alone (OR 2.30, 95% CI 1.61-3.28) or in combination with bisphosphonates (OR 2.38, 95% CI 1.57-3.63, fig. 5, A). The NMA head-to-head comparison showed a higher AE rate for abiraterone and docetaxel compared to apalutamide or enzalutamide (fig. 5, B, and fig 6). However, the model showed high within design heterogeneity ($I^2=66.9\%$, $t_2=0.042$ and $p=0.009$).

Figure 5. Forest plot of OR(95%CI) of high grade adverse events of each compound vs ADTalone (A) orADTcombined with docetaxel (B). Within design heterogeneity $I^2=66.9\%$, $t_2=0.042$ and $p=0.009$. Between design test for inconsistency showed low risk of inconsistency ($p=0.161$).



Hazard ratios [95%CI] derived from meta-analysis of direct evidences										
Abiraterone									0.93 [0.54; 1.60]	1.82 [1.32; 2.50]
1.88 [1.08; 3.27]	Apalutamide									1.01 [0.63; 1.62]
1.46 [0.94; 2.28]	0.78 [0.44; 1.39]	Enzalutamide								1.30 [0.93; 1.81]
0.83 [0.56; 1.21]	0.44 [0.24; 0.79]	0.56 [0.35; 0.92]	Docetaxel							2.28 [1.45; 3.59]
1.63 [1.08; 2.46]	0.87 [0.49; 1.53]	1.11 [0.70; 1.77]	1.97 [1.32; 2.94]	Bisphosphonates						1.19 [0.86; 1.66]
0.80 [0.49; 1.29]	0.42 [0.23; 0.80]	0.54 [0.32; 0.93]	0.96 [0.62; 1.51]	0.49 [0.32; 0.76]	Docetaxel plus bisphosphonates					2.26 [1.44; 3.56]
2.11 [1.19; 3.76]	1.12 [0.57; 2.23]	1.44 [0.79; 2.63]	2.56 [1.39; 4.71]	1.30 [0.72; 2.35]	2.65 [1.38; 5.09]	Celecoxib				1.03 [0.61; 1.75]
2.18 [1.22; 3.88]	1.16 [0.58; 2.30]	1.49 [0.82; 2.71]	2.64 [1.43; 4.87]	1.34 [0.74; 2.43]	2.74 [1.43; 5.25]	1.03 [0.61; 1.75]	Celecoxib plus bisphosphonates			0.87 [0.53; 1.43]
1.90 [1.42; 2.54]	1.01 [0.63; 1.62]	1.30 [0.93; 1.81]	2.30 [1.61; 3.28]	1.17 [0.85; 1.61]	2.38 [1.57; 3.63]	0.90 [0.55; 1.48]	0.87 [0.53; 1.43]			ADT
Hazard ratios [95%CI] derived from network meta-analysis (direct and indirect evidences)										

Figure 6. Head-to-head comparison of each treatment shows HR and 95% CI of high grade adverse event risk. Read comparisons from left to right, ie abiraterone vs ADT comparison from direct comparison meta-analysis in RCTs shows HR 1.82 (95% CI 1.32–2.50) in favor of abiraterone. Lower left, network meta-analysis results (direct and indirect evidence). Gray upper right, direct comparison results. Bold indicates statistically significant comparison.

Conversely, tests for between design inconsistency showed a low risk of inconsistency ($p=0.161$). The GRADE quality of all direct comparisons was intermediate, although it was downgraded to low in most cases for the NMA evidence. No statistically significant difference was found between estimates (all $p > 0.05$, supplementary material 6, Moreover, sensitivity analysis was performed after excluding the STAMPEDE trial due to the limited information on AEs reported only in patients with metastasis. Our results showed no statistically significant differences in AE rates when comparing ADT to apalutamide (OR 1.01, 95% CI 0.48–2.13), enzalutamide (OR 1.29, 95% CI 0.76–2.19) and

bisphosphonates (OR 1.46, 95% CI 0.77-2.74). Similarly on sensitivity analysis abiraterone demonstrated no statistically significant higher AE rate compared to ADT (OR 1.84, 95% CI 0.87-3.87).

Supplementary material 6 - Quality of evidences comparing treatment on respect to the high grade adverse events according to the GRADE working Group approach.

comparison	Direct evidence			Indirect evidence			Network Meta-analysis evidence			
	logHR ± SE	p-value	Quality	logHR ± SE	p-value	Quality	logHR ± SE	p-value	p-value for disagreement	Quality
Abiraterone vs ADT	0.6 ± 0.16	<0.001	⊕⊕⊕	0.84 ± 0.35	0.017	⊕⊕	0.64 ± 0.15	<0.001	0.593	⊕⊕
Abiraterone vs Apalutamide	-	-		0.63 ± 0.28	0.030	⊕⊕	0.63 ± 0.28	0.026		⊕⊕
Abiraterone vs Bisphosphonates	-	-		0.49 ± 0.21	0.021	⊕⊕	0.49 ± 0.21	0.021		⊕⊕
Abiraterone vs Celecoxib	-	-		0.75 ± 0.29	0.011	⊕⊕	0.75 ± 0.29	0.011		⊕⊕
Abiraterone vs Celecoxib plus bisphosphonates	-	-		0.78 ± 0.29	0.008	⊕⊕	0.78 ± 0.29	0.008		⊕⊕
Abiraterone vs Docetaxel	-0.07 ± 0.28	0.801	⊕⊕⊕	-0.31 ± 0.27	0.253	⊕⊕	-0.19 ± 0.19	0.322	0.533	⊕⊕
Abiraterone vs Docetaxel plus bisphosphonates	-	-		-0.23 ± 0.25	0.354	⊕⊕	-0.23 ± 0.25	0.354		⊕⊕
Abiraterone vs Enzalutamide	-	-		0.38 ± 0.23	0.093	⊕⊕	0.38 ± 0.23	0.093		⊕⊕
ADT vs Apalutamide	-0.01 ± 0.24	0.966	⊕⊕⊕	-	-		-0.01 ± 0.24	0.966		⊕⊕
ADT vs Bisphosphonates	-0.18 ± 0.17	0.296	⊕⊕⊕	0.35 ± 0.82	0.673	⊕⊕	-0.15 ± 0.16	0.347	0.533	⊕⊕
ADT vs Celecoxib	0.11 ± 0.25	0.673	⊕⊕⊕	-	-		0.11 ± 0.25	0.673		⊕⊕
ADT vs Celecoxib plus bisphosphonates	0.14 ± 0.25	0.587	⊕⊕⊕	-	-		0.14 ± 0.25	0.587		⊕⊕
ADT vs Docetaxel	-0.83 ± 0.23	<0.001	⊕⊕⊕	-0.84 ± 0.29	0.004	⊕⊕	-0.83 ± 0.18	<0.001	0.963	⊕⊕
ADT vs Docetaxel plus bisphosphonates	-0.82 ± 0.23	<0.001	⊕⊕⊕	-1.17 ± 0.56	0.035	⊕⊕	-0.87 ± 0.21	<0.001	0.556	⊕⊕
ADT vs Enzalutamide	-0.26 ± 0.17	0.131	⊕⊕⊕	-	-		-0.26 ± 0.17	0.131		⊕⊕
Apalutamide vs Bisphosphonates	-	-		-0.14 ± 0.29	0.620	⊕⊕	-0.14 ± 0.29	0.620		⊕⊕
Apalutamide vs Celecoxib	-	-		0.12 ± 0.35	0.737	⊕⊕	0.12 ± 0.35	0.737		⊕⊕
Apalutamide vs Celecoxib plus bisphosphonates	-	-		0.15 ± 0.35	0.672	⊕⊕	0.15 ± 0.35	0.672		⊕⊕
Apalutamide vs Docetaxel	-	-		-0.82 ± 0.3	0.006	⊕⊕	-0.82 ± 0.3	0.006		⊕⊕
Apalutamide vs Docetaxel plus bisphosphonates	-	-		-0.86 ± 0.32	0.008	⊕⊕	-0.86 ± 0.32	0.008		⊕⊕
Apalutamide vs Enzalutamide	-	-		-0.25 ± 0.3	0.399	⊕⊕	-0.25 ± 0.3	0.399		⊕⊕
Bisphosphonates vs Celecoxib	-	-		0.26 ± 0.3	0.387		0.26 ± 0.3	0.387		⊕⊕
Bisphosphonates vs Celecoxib plus	-	-		0.29 ± 0.3	0.334	⊕⊕	0.29 ± 0.3	0.334		⊕⊕

Anmerkung/Fazit der Autoren

Treatment with ARATs combined with ADT in patients with mHSPC does not provide a statistically significant OS advantage compared to the standard, docetaxel. However, it is associated with a lower disease progression rate. Moreover, apalutamide and enzalutamide offer a better safety profile.

Kommentare zum Review

- Es liegen weitere NMAs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor
 - Chen J et al. 2020 [4] (NMA); ADT plus docetaxel, abiraterone, enzalutamide, or apalutamide were associated with significantly improved survival in patients with mHSPC
 - Tan P et al. 2018 [22] Hinweis: Vorteil Abi+ADT gegenüber Doc+ADT Grund: Finale Analyse der LATITUDE (A Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy [ADT] Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Participants With High-Risk, Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer [mHNPc]) trial wurden 2019 veröffentlicht
 - Vale CL et al., 2018 [23] (NMA); Our results support the use of AAP or Doc with ADT in men with metastatic hormone-naive prostate cancer. AAP appears to be the most effective treatment, but it is not clear to what extent and whether this is due to a true increased benefit with AAP or the variable features of the individual trials

Kretschmer A et al., 2020 [10].

Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review
Titel des Reviews

Fragestellung

The assessment of “soft” endpoints such as health-related quality of life (HRQOL) is increasingly relevant when evaluating the optimal treatment sequence of novel therapeutic options in patients with advanced prostate cancer (PCa). Objective: To systematically review contemporary data regarding HRQOL outcomes in patients with advanced PCa.

Methodik

Population:

- advanced PCa, defined as mHNPc, nmCRPC, and mCRPC

Intervention:

- nicht präspezifiziert

Komparator:

- nicht präspezifiziert

Endpunkte:

- HRQOL outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- between January 2011 and March 2019
- PubMed/Medline Database

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias assessment following current EAU recommendations. EAU = European Association of Urology.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies evaluating HRQOL in 12 661 patients, darunter n=3 für nicht kastrationsresistenten PCa (nachfolgend dargestellt)

Charakteristika der Population:

Recently, HRQOL outcomes of three randomized controlled phase III trials have been published. The main features of each study are summarized chronologically in Table 1.

Table 1 – Main features of studies addressing patients with metastatic hormone naive prostate cancer.

Study	Intervention	Phase	n	Follow-up	Tool	HRQOL baseline	Main findings
Husain et al (2013) [16]	IADT vs CADT	III	1162	Up to 15 mo	SWOG QOL questionnaire	NR	Net differences in primary SWOG QOL outcomes after 15 mo: erectile dysfunction -3x (IADT) vs 2x (CADT), p = 0.12; high libido 13x (IADT) vs 3x (CADT), p = 0.46; vitality -2.02 (IADT) vs -3.02 (CADT), p = 0.45; mental health -0.64 (IADT) vs -1.10 (CADT), p = 0.69; physical functioning -2.68 (IADT) vs -5.72 (CADT), p = 0.04
Chi et al (2018) [18] (LATITUDE)	ABI vs PBO	III	1199	Median 30.9 mo (ABI) vs 29.7 mo (PBO)	FACT-P EQ-5D (-5 L)	FACT-P (total): ABI: 113 PBO: 112 EQ-5D-5 L (VAS): ABI: 74 PBO: 74	Median time to deterioration of FACT-P total score 12.9 mo (ABI) vs 8.3 mo (PBO), HR 0.85, 95% CI 0.74-0.96, p = 0.032; EQ-5D VAS: better general health status for ABI vs PBO, same findings for EQ-5D utility score
Morgans et al (2018) [19] (E3805 CHARTEO)	DOC + ADT vs ADT	III	790	Up to 12 mo	FACT-P (FACT-Taxane)	FACT-P (total): DOC: 119 ADT: 119	Net differences in FACT-P total scores after 3 mo: -2.7 (DOC) vs -1.1 (ADT), p = 0.02; net differences in FACT-P total scores after 12 mo: -0.7 (DOC) vs -4.2 (ADT), p = 0.04; changes not considered clinically meaningful

ABI = abiraterone acetate; ADT = androgen deprivation therapy; CADT = continuous androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; DOC = docetaxel; EQ-5D = European Quality of Life 5-Dimensions; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR = hazard ratio; HRQOL = health-related quality of life; IADT = intermittent androgen deprivation therapy; NR = not reported; PBO = placebo; QOL = quality of life; VAS = visual analog scale.

Qualität der Studien:

Risk of bias assessment following current EAU recommendations. EAU = European Association of Urology.

Chi et al	+	+	+	+	+	+	+
Sweeney et al	+	?	-	-	+	+	?
Hussain et al	+	+	-	-	+	+	?
Tombalet al	+	+	+	+	+	+	?
Saad et al	+	+	+	+	+	+	?
Devlin et al	+	+	+	+	+	+	+
Fizazi et al	+	+	+	+	+	+	+
Unger et al	+	?	+	+	+	+	?
Nilsson et al	+	?	+	+	+	+	+
Eisenberger et al	+	+	-	-	+	?	?
Oudard et al	+	+	-	-	+	?	?
Thiery-Vuillemin et al	-	-	-	-	+	?	?
Harland et al	+	?	+	+	+	?	+
Basch et al	+	?	+	+	+	+	+
	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias

○

Studienergebnisse:

Metastatic hormone-naive prostate cancer

Hussain et al [16] randomized 1535 patients with newly diagnosed mHNPC to receive either continuous or intermittent ADT. HRQOL outcomes were assessed based on the SWOG HRQOL questionnaire. Net differences in physical functioning favored patients undergoing intermittent ADT (-2.68 vs -5.72, $p = 0.04$), as did vitality, libido, and mental health, without reaching statistical significance. Since the study was designed as open label, risk of bias assessment showed mixed results with a tendency toward a low risk of bias (Fig. 2).

The randomized controlled phase III LATITUDE trial analyzed oncological [17] as well as HRQOL outcomes [18] in 1199 patients with newly diagnosed high-risk mHNPC. Risk assessment was performed based on Gleason grading as well as PSA doubling time. Patients were randomly assigned to receive standard ADT in combination with placebo or in combination with abiraterone acetate 1000 mg daily (in combination with 5 mg prednisone daily). Regarding HRQOL outcomes, EQ-5D-5L and FACT-P questionnaires were used, and 10% of the data were missing. Regarding general HRQOL, as assessed by the FACT-P total score, the authors found increased time to deterioration of FACT-P total scores for patients who underwent treatment with abiraterone acetate (8.3 vs 12.9 mo, hazard ratio [HR] 0.85, 95% confidence interval [CI] 0.74–0.99, $p = 0.032$). Similar results were found for remaining subscales [18]. These findings have a low risk of bias (Fig. 2).

The CHARTED study reported oncological [3] as well as HRQOL outcomes [19] of 790 patients with mHNPC who were randomly assigned to receive either ADT or ADT in combination with docetaxel 75 mg/m². HRQOL assessment was based on the FACT-P

questionnaire. Missing data were up to 23% at the 12-mo assessment. The authors found a significant decline in FACT-P total scores after 3 mo for patients who underwent combination therapy ($p < 0.001$), with a consecutive rise in the longer-term assessment up to 12 mo. Consequently, patients receiving docetaxel showed significantly lower FACT-P total scores than patients with ADT monotherapy after 3 mo (net differences -2.7 vs -1.1 , $p = 0.02$), but significantly higher FACT-P total scores after 12 mo (net differences -0.7 vs -4.2 , $p = 0.04$). Notably, CHAARTED was an open-label study. Thus, as illustrated in Fig. 2, risk of bias assessment showed mixed results, especially regarding detection as well as performance bias. Notably, baseline FACT-P total scores were slightly higher within the CHAARTED [19] than in the LATITUDE cohort [17].

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is strong evidence from several phase III trials supporting a beneficial effect of current systemic treatment options on HRQOL outcomes in patients with advanced PCa compared with standard androgen deprivation therapy.

Burdett S et al., 2019 [3].

Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

We aimed to assess the effects of adding prostate radiotherapy to androgen deprivation therapy (ADT) in men with mHSPC.

Methodik

Population:

- men with mHSPC

Intervention/Komparator:

- Comparison A: Prostate radiotherapy + ADT versus ADT
- Comparison B: Prostate radiotherapy + other agent(s) + ADT versus (same) other agent(s) + ADT

Endpunkte:

- primary outcome
 - survival, defined as the time from randomisation to death from any cause.
- Secondary outcomes
 - progression-free survival (PFS), defined as the time from randomisation to first symptomatic clinical or radiological progression or death (excluding biochemical progression);
 - biochemical progression, defined as the time from randomisation to first biochemical (prostate-specific antigen [PSA]) progression; and
 - failure-free survival (FFS), defined as the time from randomisation to first biochemical, clinical, or radiological progression.
 - We also aimed to describe acute toxicity on the radiotherapy arm.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, clinicaltrials.gov, and Cochrane CENTRAL up to June 2018

- published, unpublished, and ongoing trials in mHSPC
- no language restrictions

Qualitätsbewertung der Studien:
Cochrane Collaboration's tool RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Comparison A: 3 RCTs, für die Meta-Analyse werden die RCTs STAMPEDE und HORRAD mit insgesamt 2126 Patienten eingeschlossen. (ongoing PEACE-1 trial)
- Comparison B: 2 RCTs: meta-analysis of comparison B is planned later.

Charakteristika der Population:

Table 1 – Characteristics of trials (or parts of trials) eligible for comparison A

Trial	Years of accrual	Number of men randomised	De novo or relapsed M1?	Treatment	Control	Median follow-up (survival)
				Radiotherapy	ADT	
Radiotherapy + ADT vs ADT						
STAMPEDE A1 [11] (arm H vs arm A)	2013–2016	1694	De novo	36 Gy, 6 fractions over 6 wk or 55 Gy, 20 fractions over 4 wk	ADT (LHRH agonist or antagonist or orchiectomy)	41.9 mo
HORRAD [12]	2004–2014	432	De novo	70 Gy, 35 fractions over 7 wk or 57.76 Gy, 19 fractions over 6 wk	ADT (LHRH agonist or orchiectomy)	47 mo
PEACE-1A1 (NCT01957436)	2013–2018*	234	De novo	74 Gy, 37 fractions within 7–8 wk	ADT (LHRH agonist or antagonist or orchiectomy)	Not yet available

ADT = androgen deprivation therapy; LHRH = luteinising hormone-releasing hormone. *PEACE-1 closed to accrual between submission and acceptance of the manuscript

Qualität der Studien:

Supplementary Table 2: Assessment of risk of bias¹⁰

Trial ID	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting
HORRAD ¹²	Patients assigned in a 1:1 ratio using a restricted block wise randomisation Low risk	Randomisation done centrally by an independent trial office Low risk	All randomised patients included in analyses Low risk	All outcomes of interest reported Low risk
STAMPEDE ¹¹	A minimisation method with a random element of 80% was used to stratify for a number of clinically important factors Low risk	Central telephone randomisation using a computer programme Low risk	All randomised patients included in analyses Low risk	All outcomes of interest reported Low risk

Studienergebnisse:

- Survival results are based on all 2126 men (969 deaths) from HORRAD and STAMPEDE. Overall, there was no evidence that the addition of prostate radiotherapy to ADT improved survival (HR = 0.92, 95% confidence interval [CI] 0.81–1.04, p = 0.195; heterogeneity chi-square = 0.08, degree of freedom = 1, p = 0.78; Fig. 1).
- ThePFS results based on all men(1305 events) also provided no clear evidence that, overall, prostate radiotherapy extended PFS (HR = 0.94, 95% CI 0.84–1.05, p = 0.238; Fig.1).
- Although, in the HORRAD trial, biochemical progression was defined as the time between diagnosis and a PSA increase after the initiation of ADT of >50% of the lowest PSA value

after the start of treatment (with a minimum of 1 ng/ml), and in the STAMPEDE trial as a rise above the lowest PSA within 24 wk of enrolment of 50% to at least 4 ng/ml, we considered them sufficiently compatible to combine.

- Based on all men and 1533 events, we observed a highly statistically significant benefit of prostate radiotherapy (HR = 0.74, 95% CI 0.67–0.82, $p = 0.94 \times 10^{-8}$; Fig. 1) in biochemical progression, which translates to an absolute improvement of 11 (7–14)% at 3 yr from 25% to 36%.
- The FFS results based on all men (1662 events) were very similar (HR = 0.76, 95% CI 0.69–0.84, $p = 0.64 \times 10^{-7}$; Fig. 1).
- Toxicity results are not yet available for HORRAD. Based on the results collected from STAMPEDE, 4% of men who received prostate radiotherapy had severe acute bladder toxicity, and 1% had severe acute bowel toxicity (RTOG scale). Reported STAMPEDE results showed that 4% of men had severe late effects.

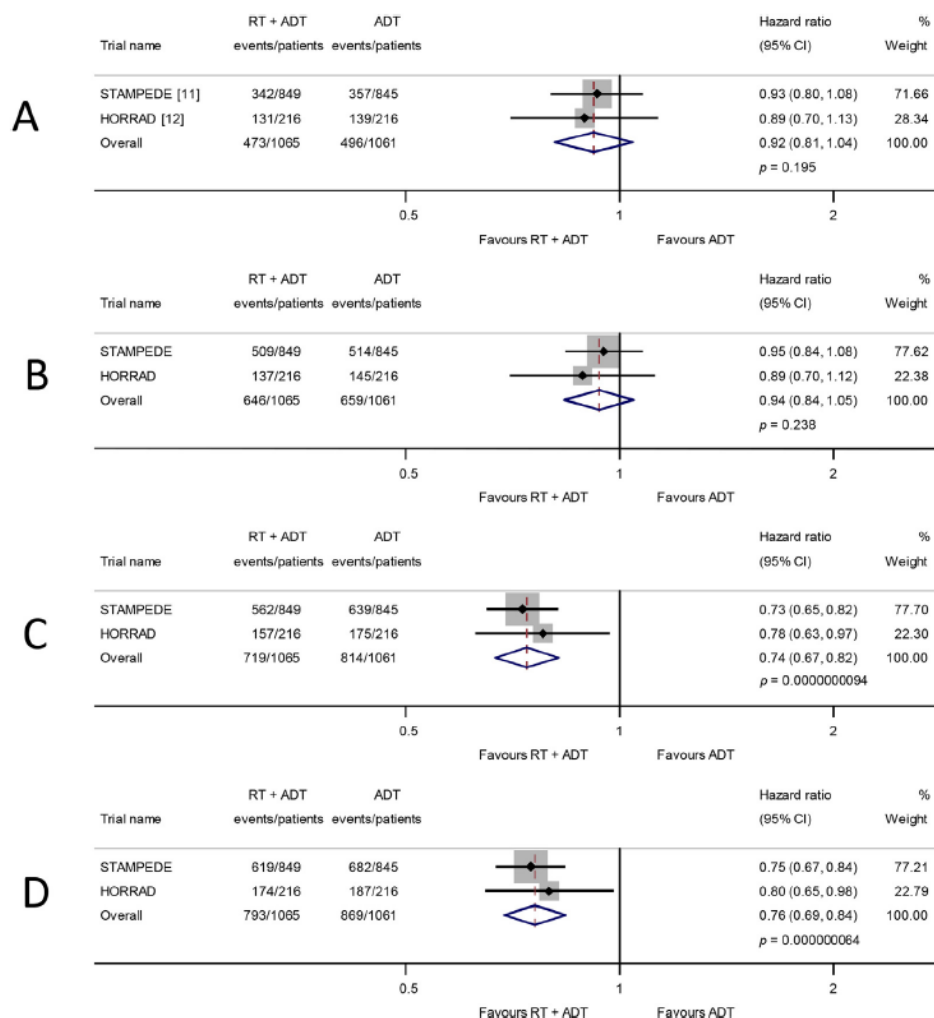


Fig. 1 – Effect of adding prostate radiotherapy to ADT on (A) survival, (B) progression-free survival, (C) biochemical progression, and (D) failure-free survival in men with mHSPC. Each filled square denotes the HR for that trial comparison, with the horizontal lines showing the 95% confidence interval (CI). The size of the square is directly proportional to the amount of information contributed by a trial. The diamond represents a (fixed-effect) meta-analysis of the trial HRs, with the centre of this diamond indicating the HR and the extremities the 95% CI. ADT = androgen deprivation therapy; HR = hazard ratio; RT = radiotherapy.

- As the HORRAD trial collected the number of bone metastases in three prespecified categories (<5, 5–15, and >15), and the STAMPEDE trial collected the absolute number of metastases up to 9 and then >9, we obtained compatible results from both trials for our planned analyses (<5, ≥5).

- The effect of prostate radiotherapy on survival varied by the number of bone metastases (interaction HR = 1.47, 95% CI 1.11–1.94, $p = 0.007$; Fig. 3), with a benefit seen in men with fewer than five bone metastases (HR = 0.73, 95% CI 0.58–0.92, $p = 0.0071$), which translates to an absolute improvement of 7% (95% CI 2–11%) at 3-yr survival (from 70% to 77%). There was no clear evidence of an effect among men with five or more bone metastases (HR = 1.07, 95% CI 0.92–1.26, $p = 0.37$).
- A similar planned analysis of PFS (interaction HR = 1.32, 95% CI 1.04–1.67, $p = 0.021$; Fig. 3) and an exploratory analysis of FFS (interaction HR = 1.35, 95% CI 1.10–1.66, $p = 0.004$; Fig. 3) gave comparable results.

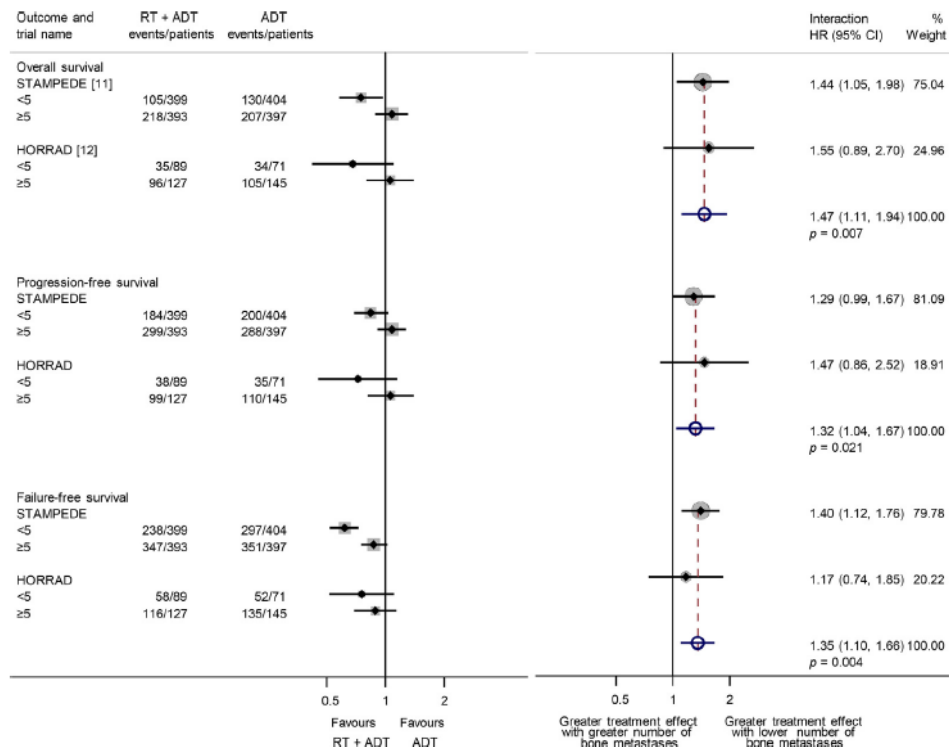


Fig. 3 – Effect of adding prostate radiotherapy to ADT on survival, progression-free survival, and failure-free survival (exploratory) by the number of bone metastases. ADT = androgen deprivation therapy; HR = hazard ratio; RT = radiotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Prostate radiotherapy did not clearly improve survival or PFS in unselected men with mHSPC. However, there was a clear difference in the effect by metastatic burden on survival, with an absolute improvement of 7% in 3-yr survival in men who had four or fewer bone metastases. There was no evidence that the effect of prostate radiotherapy on survival varied by other patient or disease characteristics. Prostate radiotherapy improved 3-yr biochemical progression and FFS by ~10% in unselected men, but the size of effect varied by metastatic burden.

The addition of prostate radiotherapy to ADT should be considered for men with mHSPC who have four or fewer bone metastases.

Kommentare zum Review

Dieser Review wurde in folgenden Leitlinien berücksichtigt:

- Leitlinienprogramm Onkologie (2021)
- European Association of Urology (EAU) (2021) [6]

- So et al. (2020) [20]

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie 2021 [11,12].

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 6.2 Oktober 2021: AWMF

Registernummer: 043/022OL

Zielsetzung/Fragestellung

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert - die Leitlinie (Version 6.2 Oktober 2021) ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (11.05.2024). Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 3-jährlichen Abstand.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bisherige Änderungen an der Version 6 Oktober 2021, Version 6.2: Spezifizierung der Anmerkung zu Qualitätsindikator 12 (Fokale Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom) hinsichtlich fokaler stereotaktischer Bestrahlung. Juli 2021, Version 6.1: Ergänzung der aktualisierten Qualitätsindikatoren, Überarbeitung der Empfehlung 7.10 (Ergänzung von Bicalutamid), Korrektur von Angaben zur ARAMIS-Studie (Hintergrund Empfehlung 7.32)
- Für die Version 6.0 der Leitlinie erfolgten systematische Literaturrecherchen zu insgesamt 16 Fragestellungen nach aggregierter Evidenz sowie randomisierten, kontrollierten Studien, teilweise in Form von Update-Recherchen. Die Recherchen wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Ergänzend erfolgte eine systematische freie Suche in den Referenzlisten der ermittelten Studien. (Methodikeranmerkung: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben; häufig: 18.09.2020)
- Recherche zur 4. Aktualisierung 2018: Zu allen Fragestellungen erfolgte eine spezifische systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und den

Datenbanken der Cochrane Library (Methodikernmerkung: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben). Es wurden außerdem Studien berücksichtigt, die in Referenzlisten bekannter Studien oder durch Hinweise aus der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

LoE

- Die Klassifikation der Evidenz erfolgte nach den Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Schema der Evidenzklassifikation| des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Klasse	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

- Die Empfehlungsstärken drücken aus, wie sicher sich die Leitliniengruppe ist, dass der größte Teil der beschriebenen Patienten von einer Intervention profitiert. Dies richtet sich nach:
 - der Aussagekraft der Evidenz, beurteilt an Hand von: Studienqualität bzw. Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Studienergebnisse, Übertragbarkeit, ggf. Kenntnis/Wahrscheinlichkeit von nicht veröffentlichten Studien zum selben Thema;
 - dem Nutzen-Schaden-Verhältnis;
 - alternativen Handlungsoptionen;
 - den Behandlungszielen und Präferenzen;
 - der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, in verschiedenen Versorgungseinstellungen/Sektoren;
 - ethische, rechtliche sowie sonstigen Erwägungen

Tabelle 3 Einstufung der Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

Empfehlungen

Kapitel 7: Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

7.3. Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)

Die Therapie des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend geändert. Nachdem die CHAARTED Studie einen Vorteil für die frühe Chemohormontherapie gezeigt hat [787], konnte dies später auch für Kombinationstherapien aus Androgendeprivation (AD) mit Hormonpräparaten der neuen Generation (Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid) gezeigt werden [791 – 793 ,789 ,788]. Entsprechende der Situation bei der einfachen Androgendeprivation legen einzelne Studien, bei denen auch lokal fortgeschrittene Hochrisikotumoren eingeschlossen wurden (z.B. STAMPEDE), nahe, dass Patienten bereits in früheren Tumorstadien in ähnlicher Weise von den Kombinationstherapien profitieren könnten.

7.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen.	
Level of Evidence 1+ bis 1-	Literatur: [787-789]	
Gesamtabstimmung: 98 %		

7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Bestandteil der Patientenaufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> · der palliative Charakter der Therapie; · Einfluss auf die Lebensqualität; · die unerwünschten Wirkungen. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [731,734,729,730,790]	
Gesamtabstimmung: 98 %		

Zu Empfehlung 7.20

In den Studien, die einen Vorteil für eine kombinierte Hormontherapie mit Docetaxel oder Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom nachweisen konnten, wurden die Studienpopulationen anhand des Metastasierungsmusters bzw. des Gleason Scores auf unterschiedliche Art definiert. Bei der kombinierten Chemohormontherapie (AD+Docetaxel) wurden die Patienten in high und low volume eingeteilt (CHAARTED) [787]. High volume umfasst diejenigen Patienten, bei denen

- mindestens vier Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb des Achsenskeletts bzw. Beckens
- und/oder viszerale Metastasen

vorlagen. In die zulassungsrelevante Studie von Abirateron wurden nur Patienten eingeschlossen, die de novo metastasiert waren und folgende high risk Kriterien erfüllten (LATITUDE) [788 ,789]:

mindestens zwei der drei Parameter

- Gleason 8 – 10
- mindestens drei Knochenmetastasen
- viszerale Metastasen.

Untersuchungen, in denen Patienten sowohl nach high und low volume sowie high und low risk eingeteilt wurden, zeigen eine etwas mehr als 80%ige Übereinstimmung zwischen high volume und high risk. Dennoch ist eine Differenzierung bzw. Einteilung von Patienten mit

metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom in beide Gruppen sinnvoll, da sich deutliche Vorteile für die Chemohormontherapie vor allem bei high volume Patienten zeigen, und die Zulassung von Abirateron auf high risk Patienten beschränkt ist.

Zu Empfehlung 7.21

Die Empfehlung zur Patientenaufklärung steht vor dem Hintergrund der informierten Entscheidung, wie sie guter klinischer Praxis sowie den Anforderungen des Patientenrechte-Gesetzes entspricht. Patienten sollen gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt die schwierige Frage der Risikoabwägung entscheiden. Die in Tabelle 22 und Tabelle 23 (siehe Kapitel 7.7) aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen von Androgendeprivation und ggf. kombinierter Chemotherapie bzw. neuer Hormontherapie sind Bestandteil des

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Enzalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, high-volume Prostatakarzinom (mHSPC) soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Empfehlungsgrad 0	e. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, low-volume Prostatakarzinom (mHSPC) kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Level of Evidence 1+ bis 1-	Literatur: a. [791,792] b. [793] c. [788,789] d. und e. [787,794,795]	
	Gesamtabstimmung: a. 98 %, b. 92 %, c. 86 %, d. 93 %, e. 95 %	

7.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	a. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Apalutamid, soll die Apalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 240 mg/Tag gegeben werden.	
Empfehlungsgrad A	b. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Enzalutamid, soll die Enzalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 160 mg/Tag gegeben werden.	
Empfehlungsgrad A	c. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Abirateron, soll die Abiraterongabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag) gegeben werden.	
Empfehlungsgrad A	d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Docetaxelgabe innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Es sollen 6 Zyklen alle drei Wochen in einer Dosierung von 75mg/m ² gegeben werden.	
Empfehlungsgrad A	e. Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen.	
Level of Evidence a-d 1+ bis 1- e 4	Literatur: a. [791] b. [793] c. [789,788] d. [729,730,790,37] e. Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: a. 97 %, b. 90 %, c. 98 %, d. 98 %, e 97 %		

Zu Empfehlung 7.22 a-e und 7.24 a-e

Der nachfolgende Absatz fasst die Datenlage für die Kombinationen aus AD und Docetaxel bzw. den Hormonpräparaten der neuen Generation (Abirateron, Apalutamid und Enzalutamid) beim mHSPC zusammen. Bei den Kombinations-Hormontherapien beruhen die Empfehlungen auf den jeweiligen Zulassungsstudien und den daraus resultierenden Zulassungstexten; diese berücksichtigen die eingeschlossenen Patientenpopulationen, die sich in den Studien teils erheblich unterschieden und deshalb nachfolgend jeweils detailliert dargestellt werden.

Obwohl z.B. die Daten der STAMPEDE-Studie nahelegen, dass Abirateron über die Patientengruppe mit high-risk Kriterien hinaus wirksam ist, wurde von den Leitlinienexperten angesichts der zahlreichen Therapiealternativen keine Notwendigkeit gesehen, eine über die Zulassung hinausgehende Empfehlung auszusprechen. Entsprechend berücksichtigen die Empfehlungen 7.19 und 7.21 die Indikationsstellung und Therapiekonstellation der Zulassungsstudien, für die dementsprechend Daten aus RCTs vorliegen.

Die Empfehlungen 7.24a (Apalutamid) und 7.24b (Enzalutamid) berücksichtigen jeweils eine Zeitdauer von 3 Monaten zwischen Beginn der AD und der Einleitung der Apalutamid-

bzw. Enzalutamid-Therapie. In den jeweiligen Studien war aber ein Zeitraum für die Androgentherapie von 6 Monaten erlaubt, sofern die Patienten vor Studientherapiebeginn noch eine Docetaxel-Chemotherapie (bis zu 6 Zyklen) erhielten. Der Anteil der Patienten mit vorheriger Docetaxel-Chemotherapie betrug 11 und 18 %, so dass die Subgruppenanalysen keine Aussage erlauben, ob eine zusätzliche Chemotherapie vor Beginn des neuen Androgenrezeptorblockers sinnvoll ist.

Die Therapiedauer ist für alle Hormon-Kombinationstherapien langfristig angesetzt, jedoch gemäß guter klinischer Praxis bei Krankheitsprogress oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen abbrechen oder zu modifizieren.

Zu 7.22 a und 7.24 a (Apalutamid)

Die Kombination aus Apalutamid in Ergänzung zu einer AD wurde in TITAN, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Phase 3 Studie mit insgesamt 1.052 Patienten untersucht [791]. Eingeschlossen wurden Patienten mit dokumentiertem mHSPC mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die eine vorherige AD von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit AD von bis zu 6 Monaten erhalten haben [791]. In die Studie wurden auch Patienten mit Metastasierung nach kurativ intendierter lokaler Therapie (z.B. Prostatektomie, lokale Strahlenbehandlung) eingeschlossen, sofern diese mindestens ein Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen war [791]. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit schwerer Angina Pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, thromboembolischen Ereignissen oder ventrikulären Arrhythmien [791].

Patienten der Interventionsgruppe erhielten Apalutamid ergänzend zur AD, Patienten der Kontrollgruppe Placebo ergänzend zur AD [791]. Primärere Endpunkte waren radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) sowie Gesamtüberleben (OS); als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zu einer Chemotherapie, die Zeit bis zu einer Verschlechterung von Schmerz, die Zeit bis zur Langzeitanwendung von Opioiden sowie die Zeit bis zu skelettassoziierten Ereignissen benannt [791].

Insgesamt zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Apalutamid + AD in den primären Studienendpunkten rPFS und OS. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Hautausschläge wurden mit Apalutamid deutlich häufiger beobachtet. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse einschließlich Nebenwirkungen findet sich in Tabelle 19 [791,792].

Apalutamid in der Indikation mHSPC wurde auch einer Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das IQWiG unterzogen. In diesem Verfahren wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) die Chemohormontherapie mit Docetaxel oder für Patienten mit high risk Kriterien Abirateron festgelegt. Da eine direkte vergleichende Studie zwischen zVT und Apalutamid nicht vorliegt, erfolgte ein adjustierter indirekter Vergleich (AD als „Brückenkompator“), um Apalutamid mit den Docetaxel-Daten aus der STAMPEDE-Studie zu vergleichen. Insgesamt fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, aber es konnte ein positiver Effekt für Apalutamid in Bezug auf die Nebenwirkungen gezeigt werden. Das IQWiG sah insgesamt daher einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen [799,800]. Der G-BA sah dagegen einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da lediglich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein Vorteil für Apalutamid im indirekten Vergleich gesehen wurde und dies nicht mit hinreichender Sicherheit erlaube, einen Zusatznutzen abzuleiten [801].

Tabelle 19 Ergebnisse der RCT TITAN zur Kombinationstherapie mit Apalutamid, mediane Beobachtungszeit 22,7 Monate [791,792]

Patientenzahl: n=1052		AD + Apalutamid	AD + Placebo	Hazard Ratio (HR) (Konfidenzintervall), Signifikanz
Nutzen:	rPFS nach 2 Jahren (95 % KI)	68,2 % (62,9 – 72,9)	47,5 % (42,1-52,8)	HR 0,48 (0,39-0,60), p<0,001
	Gesamtüberleben nach 2 Jahren (95 % KI)	82,4 % (78,4-85,8)	73,5 % (68,7-77,8)	HR 0,67 (0,51-0,89), p=0,005
Schaden:	Nebenwirkungen	42,2 %	40,8 %	Grad 3-4 Ereignisse
		27,1 %	8,5 %	Hautausschlag
		22,7 %	16,3 %	Hitzewallungen
		19,7 %	16,7 %	Fatigue
		17,7 %	15,6 %	Bluthochdruck
		17,4 %	19,4 %	Rückenschmerz
	17,4 %	14,8 %	Arthralgie	
Todesfälle im Verlauf der Behandlung	10 (1,9 %)	16 (3,0 %)		

Zu 7.22 b und 7.24 b (Enzalutamid)

Die Kombination aus Enzalutamid in Ergänzung zu einer AD gegenüber einer alleinigen AD wurde in ARCHES, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Phase 3 Studie mit insgesamt 1.150 Patienten mit pathologisch bestätigtem mHSPC untersucht [793]. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die eine vorherige AD von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit AD von bis zu 6 Monaten in der Vorbehandlung erhalten haben [793]. Ebenso wie in der TITAN-Studie (Apalutamid) war Patienten mit Metastasierung nach kurativ intendierter lokaler Therapie (z.B. Prostatektomie, lokale Strahlenbehandlung) eine Studienteilnahme möglich. Patienten mit klinisch signifikanten, kardialen Erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss) waren ausgeschlossen [793]. Als primärer Endpunkt wurde das radiographische, progressionsfreie Überleben (rPFS) untersucht [793]. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur PSA Progression, die Zeit bis zur Aufnahme einer neuen antineoplastischen Therapie, die PSA-Rate unter der Nachweisgrenze, die objektive Ansprechrage, die Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen bezogen auf den Harntrakt, Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zu Skelett-bezogenen Symptomen, die Zeit bis zur Kastrationsresistenz, die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität sowie die Zeit bis zur Verschlechterung einer Schmerzsymptomatik [793].

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Enzalutamid + AD für den primären Studienendpunkt rPFS. Ein Vorteil im OS konnte in diesem Datenschnitt (14. Oktober 2018) nicht gezeigt werden (HR 0,81; 95 % KI 0,53-1,25) [793]. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse einschließlich weiterer Nebenwirkungen findet sich in Tabelle 20.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, einem der sekundären Endpunkte, werden median 11,3 Monate für die Interventionsgruppe sowie median 11,1 Monate für die Kontrollgruppe berichtet (HR 0,96 (0,81-1,14) p=0,6548) [793].

Tabelle 20 Ergebnisse der RCTs ARCHES zur Kombinationstherapie mit Enzalutamid (mediane Beobachtungszeit 14,4 Monate) [793]

Patientenzahl: n=1150		AD + Enzalutamid	AD + Placebo	HR (Konfidenzintervall), Signifikanz
Nutzen:	Medianes rPFS (Monate) (95% KI)	NE	19,0 (16,6 - 22,2)	HR 0,39 (0,30-0,50), p<0,001
	Medianes Gesamtüberleben* (Monate) (95% KI)	NE	NE	HR 0,81 (0,53-1,25), p=0,3361
Schaden:	Nebenwirkungen	24,3 %	25,6 %	Grad 3-4 Ereignisse
		27,1 %	22,3 %	Hitzewallungen
		19,6 %	15,3 %	Fatigue
		12,2 %	10,6 %	Arthralgie
		7,5 %	10,8%	Rückenschmerz
		8,6 %	6,3 %	Bluthochdruck
		4,5 %	2,1 %	Kognitive Störungen
		6,5 %	4,2 %	Frakturen
		26,4 %	27,7 %	Erkrankungen des Bewegungsapparates
	Todesfälle im Verlauf der Behandlung	14 (2,4 %)	10 (1,7 %)	

* Sekundärer Studienendpunkt; NE - nicht erreicht

Zu 7.22 c und 7.24 c (Abirateron)

Zur Kombinationstherapie von Abirateron und AD liegen Daten aus zwei randomisierten klinischen Studien, STAMPEDE und LATITUDE, vor [788 ,802].

In die STAMPEDE-Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen (dagegen in LATITUDE auch ECOG 2). Ähnlich wie im Docetaxel-Arm von STAMPEDE (s. 7.19 d) so wurde auch im Abirateron-Arm kein Unterschied bezüglich der Metastasenlast in der Gruppe der metastasierten Patienten gemacht. Im Gesamtüberleben (OS) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie mit einer hazard ratio (HR) von 0,63 (95% KI 0,52-0,76) [802]. Auch bezüglich des failure-free survivals fand sich ein deutlicher Vorteil zwischen der Therapie- und Placebo-Gruppe (HR 0,29; p<0,001) [802] (siehe Tabelle 21).

In die zulassungsrelevante LATITUDE-Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem, pathologisch bestätigtem mHSPC (high risk) und ECOG 0-2 eingeschlossen, die mindestens

zwei von drei benannten Risikofaktoren aufwiesen (Gleason Score von 8-10, mindestens drei Knochenläsionen, messbare viszerale Metastasen) [788 ,789].

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zuvor eine Chemotherapie, eine Strahlentherapie oder einen operativen Eingriff zur Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms erhielten, mit Ausnahme einer AD mit luteinisierendem Hormon Releasing Hormon- (LHRH-) Analoga von weniger als drei Monaten, einer Orchiektomie oder palliativer Strahlentherapie beziehungsweise palliativen operativen Eingriffen zur symptomatischen Behandlung [788 ,789].

Als primärer Endpunkt wurden das OS sowie radiographisches, progressionsfreies Überleben (rPFS) betrachtet [788 ,789]. Die Auswertung erfolgte im Rahmen einer ersten Interimanalyse im Oktober 2016, aus deren Ergebnissen eine Entblindung sowie eine Protokollanpassung zu einer offenen Verlängerungsphase der Studie mit der Möglichkeit eines Wechsels der Behandlungsgruppe im Februar 2017 resultierte [788 ,789]. Bei der Endauswertung ist der Wechsel von Patienten der Kontrollgruppe in die Interventionsgruppe nach der Entblindung (cross-over, n=72) zu berücksichtigen [789].

Die Endauswertung erfolgte zum 15. August 2018 mit einer medianen Beobachtungszeit von 51,8 Monaten [789]. Es bestätigte sich der Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,62 bzw. 0,66, s. Tabelle 21). Die Auswertung des rPFS erfolgte nur zur ersten Interimsanalyse mit einem deutlichen Vorteil für die Kombinationstherapie von 33,0 vs. 14,8 Monaten, HR 0,47 [788 ,789].

Die Nebenwirkungen in Tabelle 21 stammen exemplarisch aus der STAMPEDE Studie.

[...]

Tabelle 21 Ergebnisse der RCT zur Kombinationstherapie mit Abirateron [788,789,802]

		AD + Abirateron	AD (Studie)	HR (Konfidenzintervall); Signifikanz
Nutzen:	STAMPEDE			
	Gesamtüberleben nach 3 Jahren *	83 %	76 %	0,63; p<0,001
	LATITUDE			
	Gesamtüberleben nach 3 Jahren (Interimanalyse)	66% 53,3 (48,8 - NE)	49% (LATITUDE**) 36,5 (33,5-40,0)	0,62; p<0,001 0,66 (0,56-0,78), p<0,0001
	Medianes Überleben final, Monate (95 % KI)			
	STAMPEDE			
failure-free survival, Monate	43,9	30,0 (STAMPEDE)	13,9 Mo.; HR 0,29; p<0,001	
LATITUDE				
progressionsfreies Überleben, Monate (Interimanalyse)	33,0	14,8 (LATITUDE**)	18,2 Mo.; HR 0,47; p<0,001	
Schaden:	Nebenwirkungen	47%	33%	Grad 3-5 Ereignisse
	(exemplarisch aus STAMPEDE-Studie, da größeres Patienten-Kollektiv und längeres Follow-up)	14%	14%	endokrine Erkrankungen
		10%	4%	kardiovask. Erkrankungen
		7%	5%	muskuloskeletale Erkrankungen
		5%	4%	gastrointestinale Erkrankungen
		7%	1%	hepatische Erkrankungen
		5%	3%	Allgemeinerkrankungen
		5%	2%	respiratorische Erkrankungen
		4%	2%	abnormale Laborwerte
	Todesfälle im Verlauf der Behandlung	9 5	3 (STAMPEDE) 4 (LATITUDE**)	
* jeweils für die gesamte Studienpopulation; LATITUDE und STAMPEDE unterschieden sich in den Einschlusskriterien				
** Daten der Interimanalyse				

Zu 7.22 d, e und 7.24 d, e (Docetaxel)

Zur Einschätzung der Effektivität einer Kombinationstherapie von Docetaxel und AD wurden drei randomisierte klinische Studien sowie eine Metaanalyse [803] identifiziert. In zwei von drei Studien, die eine Kombinationstherapie von Docetaxel mit gleichzeitiger AD untersuchten, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) um 15 bzw. 13,6 Monate (60 vs. 45 bzw. 57,6 vs. 44 Monate; 2.962 bzw. 790 Patienten) [787 ,794], die Unterschiede der Ergebnisse einer dritten Studie (OS 62,1 vs. 48,6 Monate; 385 Patienten) waren statistisch nicht signifikant [795]. Das progressionsfreie Überleben (PFS) bzw. das Überleben ohne Therapieversagen war in allen drei Studien durch die Kombinationstherapie signifikant verlängert (Progression: um 10 bzw. 8,5 Monate, Therapieversagen: um 17 Monate). Zwei von drei Studien (CHAARTED und GETUG) führten eine Subgruppenanalyse für Patienten mit hoher Tumorlast durch (in beiden Studien definiert als ‘visceral metastases or ≥4 bone lesions with ≥ 1 beyond vertebral bodies and pelvis’, bei GETUG nur als post-hoc Analyse) und finden deutlich bessere Ergebnisse für diese Subgruppe. Die Studie mit der größten Population (STAMPEDE) nimmt diese Subgruppenauswertung nicht a priori vor und kommt zu einem signifikanten Ergebnis für

die Gesamtgruppe. In einer retrospektiven Analyse der Bildgebung bei Studieneinschluss mit einer nachträglichen Einordnung nach high und low volume Kriterien (entsprechend CHAARTED) erfolgte auch für die STAMPEDE-Studie noch eine Auswertung im Hinblick auf die Metastasenlast. Im Gegensatz zur CHAARTED-Studie bestand keine Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Tumolvolumen (Interaktions-p-Wert: 0,827), d.h. der Vorteil der Chemotherapie war nach Einschätzung der Autoren unabhängig von der Tumorlast

In keiner der drei Studien wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich symptomatischen gegenüber asymptomatischen Patienten durchgeführt. Aufgrund der restriktiven Einschlusskriterien der Studien und prognostisch günstigen Faktoren wie einem medianen Alter von 63,5-65 Jahren und den in allen Studien beobachteten vermehrten Grad 3-5 Toxizitäten im jeweiligen Docetaxel-Arm wird die Empfehlung für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit ECOG-Werten von 0 oder 1 ausgesprochen, bei denen das Metastasierungsmuster den High Volume Kriterien entspricht.

Widersprüchliche Daten liegen für die Low Volume Metastasierung vor. Während in einigen Studien bzw. Metaanalysen kein Einfluss des „Metastasen-Volumens“ auf die Wirksamkeit der frühen Chemohormontherapie gesehen wird, kann in anderen Auswertungen kein Vorteil für Low Volume Patienten nachgewiesen werden [804 ,805]. Angesichts der mittlerweile zahlreich verfügbaren Therapiealternativen und des Toxizitätsprofils der Chemohormontherapie gegenüber einer kombinierten Homontherapie wurde die Empfehlung für eine Low Volume Metastasierung abgeschwächt („kann“).

[...]

Tabelle 22: Ergebnisse der RCT zur kombinierten Hormon-Chemotherapie

		AD + Docetaxel	AD	(Studie)	Differenz, Signifikanz	
Nutzen:	Gesamtüberleben [Monate]	62,1	48,6	(GETUG)	13,5 M., n.s.	
		57,6	44	(CHAARTED)	13,6 M., p<0,001	
		60	45	(STAMPEDE)	15 M., p=0,005	
	Subgruppe mit hoher Tumorlast	39,8	35,1	(GETUG)	4,7 M., n.s.	
		49,2	32,2	(CHAARTED)	17 M., p<0,001	
	progressionsfreies Überleben/ failure-free survival	22,9	12,9	(GETUG)	10 M., p=0,005	
		20,2	11,7	(CHAARTED)	8,5 M., p<0,001	
		37	20	(STAMPEDE)	17 M., p<0,001	
	Schaden:	Nebenwirkungen (exemplarisch aus STAMPEDE-Studie, da größtes Patienten-Kollektiv und gute Dokumentation)	52%	32%		Grad 3-5 Ereignisse febrile Neutropenie
15%			1%		Neutropenie	
12%			0%		endokrine Erkrankungen	
10%			12%		gastrointestinale Erkrankungen	
8%			3%		Allgemeinerkrankungen	
7%			4%		muskuloskeletale Erkrankungen	
6%			6%		respiratorische Erkrankungen	
5%			2%		renale Erkrankungen	
4%			6%		kardiale Störungen	
3%			3%		Erkrankungen des ZNS	
3%			2%		Nagelveränderungen	
1%			0%			
Behandlungsbedingte Todesfälle			4	0	(GETUG)	
			1	0	(CHAARTED)	
			1	0	(STAMPEDE)	

7.23	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Die Therapieentscheidung soll abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.23

Mittlerweile gibt es zahlreiche Kombinationstherapien beim mHSPC, für die eine Überlegenheit gegenüber der reinen AD nachgewiesen worden ist. Die verschiedenen Therapien unterscheiden sich u.a. bezüglich Zulassungsstatus bzw. Indikation sowie Nebenwirkungsspektrum. Zu den Vorteilen der einen oder der anderen Variante der Kombinationstherapie für spezifische Patientengruppen kann keine Aussage getroffen werden, da es keine direkt vergleichenden Studien gibt. Lediglich in der mehrarmigen STAMPEDE-Studie gab es einen Docetaxel- und einen Abirateron-Arm, und es wurde ein stärkerer Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen unter Abirateron als unter Docetaxel berichtet, ebenfalls jedoch nicht im direkten Vergleich. Ein Unterschied im Gesamtüberleben oder tumorspezifischen Überleben bestand dagegen nicht. Auch für

Apalutamid gibt es einen indirekten Vergleich zum Docetaxel-Arm der STAMPEDE-Studie (s.o.); in einer IQWiG-Bewertung dieses Vergleichs wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Apalutamid aufgrund von Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen gesehen. Insgesamt scheint bei den Hormonpräparaten der neuen Generation also ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu bestehen, andererseits ist die Therapiedauer länger und für Risikopatienten ist bei Abirateron, die ebenfalls langfristige Gabe von Glucocorticoiden gegenüber der Docetaxel Chemotherapie zu bedenken.

Insgesamt soll daher die Wahl der Therapie bei entsprechender Indikation unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen, möglicher Nebenwirkungen sowie dem bestehenden individuellen Komorbiditätsprofil nach partizipativer Entscheidungsfindung getroffen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch mit einer „einfachen“ AD relativ lange Überlebenszeiten erreicht werden können, so dass z.B. bei mutmaßlich eingeschränkter Lebenserwartung nicht zwingend eine Kombinationsbehandlung verabreicht werden muss. In diesem Sinne ist auch die Einschränkung der Empfehlungen auf Patienten mit gutem Performance-Status (ECOG 0-1) zu verstehen, da bezweifelt werden muss, dass Patienten, die sich unter einer initialen Hormontherapie innerhalb von 3 Monaten nicht im Performance-Status ggf. entsprechend bessern, tatsächlich von einer frühen Kombinationsbehandlung profitieren.

7.25	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	
O	b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.	
B	c. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.	
O	d. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence a-c: 1++ d-e: 1(+)	Literatur: a. [729-731,734,790] b. [37,729,730,790] c. und d. [796-798]	
Gesamtabstimmung: 97 %		

Zu Empfehlung 7.25

a) Eine sofortige hormonablativ Therapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [735]. Wie im Kapitel 6.7 „Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting“ beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom ausgeführt, sind die Ergebnisse jedoch im nichtmetastasierten und ebenso im metastasierten Stadium für das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Aufgrund der guten Ansprechraten und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im symptomatischen metastasierten Stadium wird jedoch eine starke Empfehlung zur sofortigen hormonablativ Therapie ausgesprochen. Die kausale Therapie ist einer symptomatischen Behandlung eindeutig vorzuziehen. Neben einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitig eingeleitete

Androgendeprivation Komplikationen infolge einer Progression der Grunderkrankung (z. B. durch eine pathologische Fraktur) reduziert [738].

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf Basis der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom nicht sicher von der bei Patienten mit metastasiertem PCa differenzieren. Außerdem existiert kein Nachweis dafür, dass sich hormonnaive Patienten in lokalisierten Tumorstadien bezüglich des Ansprechens auf eine AD anders verhalten als solche mit metastasiertem PCa. Demzufolge wurden sowohl in der Metaanalyse von Wilt 2001 [735] als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [738, 37] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen [805].

b) Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige hormonablative Therapie beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten kontrollierten Studien wirksam zur AD eingesetzt wurden. Der systematische Review von Kunath et al. 2019 [790] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [740] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [729] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [730] ebenfalls LHRH-Agonisten oder Orchiektomie. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie durch LHRH-Agonisten abgeleitet. Von den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen (Jakob et al. 2017/2021) [806]. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analogtherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [37].

c) Grundlage dieser Empfehlung sind zwei Metaanalysen [796, 797], die jeweils Primärstudien zum Vergleich von kontinuierlicher und intermittierender AD zusammenfassen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien, inklusive der größten Studie mit mehr als eintausend Patienten [798], hatte als Einschlusskriterium für eine Randomisierung zwischen kontinuierlicher oder intermittierender Therapie das Absinken des PSA-Wertes nach einer mehrmonatigen Induktionsphase (bis zu 7 Monate) unter 4 ng/ml. Für Patienten mit höheren Werten nach der AD-Induktionsphase liegen nach Ansicht der Leitliniengruppe ungenügende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden AD vor, sodass sie für diese Indikation nicht empfohlen wird.

d) In den vorliegenden, zusammengefassten Studien überwiegend moderater Qualität wurden Patienten unterschiedlicher Stadien eingeschlossen und keine entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Metaanalysen, ebenso wie die größte Studie, welche ausschließlich metastasierte Stadien einschloss, können keine eindeutige Unter- oder Überlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich Gesamt- oder Krebspezifischem Überleben sowie der Zeitdauer bis zum Fortschreiten der Krankheit belegen. Allerdings zeigt die Hussain-Studie einen nicht signifikanten Überlebensvorteil von median 5,8 vs. 5,1 Jahren für die kontinuierliche AD bei deutlichen Limitationen. Auch bezüglich des Schadenspotentials durch Nebenwirkungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität ist die Datenlage unklar oder nicht ausreichend vorhanden, deshalb sollen die individuellen Voraussetzungen des Patienten besonders berücksichtigt werden.

7.5. Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

7.53	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 1-	Unter einem oligometastasierten Prostatakarzinom wird ein Tumor mit maximal 4 in konventioneller Bildgebung (Skelettszintigraphie und CT oder MRT) nachweisbaren Knochenmetastasen ohne extraossäre viszerale Metastasen verstanden.	
	Literatur: [887,888]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.5.2. Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie

7.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	a. Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata erhalten.	
Empfehlungsgrad B	b. Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 72 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [888,887]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.54: Durch eine zusätzlich zur Androgendeprivation (+/- Docetaxel) durchgeführte perkutane Strahlentherapie der Prostata wird bei Patienten mit einem neudiagnostizierten oligometastasierten Prostatakarzinom die mediane Zeit bis zur PSA-Progression signifikant verlängert. Patienten mit einer „low-volume“-Erkrankung nach CHARTED-Kriterien (oder bis zu 3 Knochenmetastasen [887]) können darüber hinaus hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren [887,888] [...] Unklar bleibt, ob Patienten durch eine Radiotherapie des Primärtumors auch bei einer geringfügig höheren Anzahl an Knochenmetastasen, die durch PSMA-Hybridbildgebung detektiert werden, gleichermaßen profitieren.

7.55	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Die perkutane Strahlentherapie der Prostata kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom mit einer erweiterten systemischen Therapie kombiniert werden (Androgendeprivation (ADT) simultan, Docetaxel sequentiell).	
Level of Evidence 1-	Literatur: [887]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu Empfehlung 7.55: In der STAMPEDE-Studie wurde eine Minderheit (18 % der Patienten) frühzeitig zusätzlich zur Strahlentherapie des Primärtumors auch systemisch mit Docetaxel behandelt [887]. Wenn eine Docetaxel-Behandlung erfolgt, so wird eine sequentielle Therapie empfohlen; die Androgendeprivation erfolgte dagegen in STAMPEDE „lifelong“, also auch simultan zur Strahlenbehandlung [887].

7.56	Evidenzbasierte Empfehlung / Statement	neu 2021
	a. Die radikale Prostatektomie ist als Therapieoption beim oligometastasierten Prostatakarzinom nicht hinreichend durch Evidenz belegt.	
Empfehlungsgrad 0	b. Die radikale Prostatektomie kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2++	a. Expertenkonsens b. Literatur: [891]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

Zu Empfehlung 7.56:

Zum Einsatz der radikalen Prostatektomie beim oligometastasierten Prostatakarzinom gibt es bisher keine abgeschlossenen randomisierten Studien [892] [...] Die radikale Prostatektomie beim oligometastasierten Prostatakarzinom wird erwogen, um lokalenprogressionsbedingten Komplikationen im Bereich des unteren Harntraktes vorzubeugen [891,893].

7.57	Evidenzbasierte Empfehlung / Statement	neu 2021
Statement	a. Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, insbesondere in Bezug auf onkologische Endpunkte.	
Empfehlungsgrad 0	b. Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom kann zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorprogression eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad B	c. Eine externe Strahlentherapie (EBRT) als ablative Behandlung sollte hypofraktioniert erfolgen, vorzugsweise als stereotaktische Bestrahlung (SBRT).	
Level of Evidence 2++	a. Expertenkonsens b. und c. Literatur: [894,231,891]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

7.6. Therapie von Knochenmetastasen

7.58	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Die Therapie symptomatischer ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 7.42 , 7.46 , 7.49 , 7.50). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> · medikamentöse Schmerztherapie · lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 7.59 · operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung). 	
Level of Evidence bei den jeweiligen Empfehlungen	Literatur: [851,895,896]	
	Gesamtabstimmung: 86 %	

Zu Empfehlung 7.58:

Aufgrund der vorliegenden Daten muss derzeit geschlossen werden, dass eine Lebensverlängerung bei der spezifischen Therapie von Knochenmetastasen auch bei Therapie singulärer Metastasen in der Regel nicht erreicht wird. Einzelnen Studien zum Nutzen der perkutanen Bestrahlung oder zur Gabe von Radionukliden, in denen positive Überlebenszeiteffekte erzielt wurden, stehen andere Studien gegenüber, in denen solche Effekte nicht nachweisbar waren [896].

7.59	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko 	
Level of Evidence 1++	Literatur: [895]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zu Empfehlung 7.59:

Die lokale perkutane Bestrahlung von schmerzhaften singulären Knochenmetastasen ist eine palliative Maßnahme. Die vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien zeigen eine partielle oder komplette Schmerzlinderung nach ca. drei bis acht Tagen bei mehr als 80 % der Patienten. Bei mindestens 50 % der Patienten hält diese Schmerzlinderung sechs Monate oder länger an. Eine Einmal-Applikation von mind. 6 Gy (in der Regel 8 Gy) vorausgesetzt, korrelieren der Grad und die Dauer der Schmerzlinderung in den Studien nicht signifikant mit dem eingesetzten Bestrahlungsschema (Einzeldosis versus fraktionierte Gabe) [895,907 ,908]. Die Daten zeigen jedoch nach Einmal-Bestrahlung eine signifikant erhöhte Rate an späterer erneuter Behandlung im Vergleich zu einem fraktionierten Schema [895,909].

[...] Zum Effekt einer Bestrahlung bei tumorbedingter Spinalkanalstenose bzw. bei Rückenmarkskompression liegen Daten aus einer retrospektiven und vier prospektiven Fallserien (mit insgesamt 545 Patienten) vor [895]. Wegweisend für einen möglichen Erfolg der Therapie sind die frühe Diagnose und die Strahlensensibilität des Tumors. Die Studien zeigen eine Besserung der vorliegenden neurologischen Symptomatik bei etwa 25-64 % der Patienten ([895], die Definitionen hierfür sind jedoch heterogen.

Zum Vergleich einer primären kombinierten Therapie mit operativer Dekompression und perkutaner Strahlentherapie (10 x 3 Gy) vs. alleiniger Strahlentherapie liegt ein RCT von 2005 vor [912]. [...] Der RCT zeigte bei Patienten (n = 103) mit einer nachgewiesenen Spinalkanalkompression und neurologischen Symptomen < 48 Stunden signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Erhaltung oder Wiedererlangung der Gehfähigkeit bei kombinierter Therapie (84 % vs. 57 % und 62 % vs. 19 %). Die Interventionen wurden jeweils innerhalb von 24 h durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Symptomatik durch eine unilokuläre komprimierende Metastase eines primär nicht hochstrahlensensiblen Tumors bedingt war. Der chirurgische Eingriff nach erfolgloser Strahlentherapie zeigte in diesem RCT weit schlechtere Ergebnisse als die primäre kombinierte Behandlung. Aufgrund des signifikanten Ergebnisses zugunsten der Kombinationstherapie wurde der RCT nach der Zwischenauswertung nicht weitergeführt.

Unter den eingeschlossenen Patienten waren 19 Patienten mit Prostatakarzinom. Es wird nicht differenziert, ob dieses hormonnaiv oder kastrationsresistent war.

Bei hormonnaiven Patienten mit Symptomen einer spinalen Kompression ohne pathologische Fraktur besteht auch die Möglichkeit einer (notfallmäßigen) Hormonentzugstherapie.

7.61	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad B	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im Hormon-naiven Stadium sollten Bisphosphonate nicht eingesetzt werden.	
Statement	Die Wirkung von Denosumab in diesem Stadium kann derzeit nicht beurteilt werden.	
Level of Evidence Zoledronsäure 1+ andere Bisphosphonate, Denosumab 4	Literatur: Zoledronsäure: [794,897-899] Literatur andere Bisphosphonate, Denosumab: [866,868,900]	
Gesamtabstimmung: 100 %		

Zu Empfehlung 7.61:

Die Leitliniengruppe entschloss sich im Hinblick auf die Behandlung von Knochenmetastasen zur Verhinderung bzw. Verzögerung symptomatischer skelettaler Ereignisse, sowohl den RANKL Antikörper Denosumab als auch das Bisphosphonat Zoledronsäure zu empfehlen. Diese Empfehlung bezieht sich nur auf Patienten im kastrationsresistenten Stadium. Bei Hormon-naiven Patienten mit Knochenmetastasen wird dagegen von der Gabe osteoprotektiver Substanzen abgeraten: Die identifizierten Studien zeigen mehrheitlich keinen Vorteil des Einsatzes von Zoledronsäure bei hormonnaiven Patienten hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse (SRE) und Überleben, zu anderen Bisphosphonaten und Denosumab konnten keine Studien für diese Patientengruppe identifiziert werden. Bei unsicherem bzw. nicht belegtem Nutzen gehen die Wirkstoffe mit potenziellen Risiken einher: Nierenfunktionsstörungen (Zoledronsäure [915] bzw. Kieferosteonekrosen und Hypokalzämie (Denosumab [916,917] (siehe auch Empfehlung 7.63), Auf dieser Grundlage raten die Autoren der Leitlinie vom Einsatz osteoprotektiver Substanzen bei Hormon-naiven Patienten mit Knochenmetastasen ab.

Referenzen aus Leitlinien

37.Loblaw, D.A., et al., Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2006 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline, J Clin Oncol, 2007. 25(12): p. 1596–1605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>.
729.Iversen, P., et al., Bicalutamide 150 Mg in Addition to Standard Care for Patients with Early Non-Metastatic Prostate Cancer: Updated Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study After a Median Follow-up Period of 7.1 Years, Scand J Urol Nephrol, 2006. 40(6): p. 441–452. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130095>.
730.Studer, U.E., et al., Immediate or Deferred Androgen Deprivation for Patients with Prostate Cancer Not Suitable for Local Treatment with Curative Intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891, J Clin Oncol, 2006. 24(12): p. 1868– 1876. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>.

731. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators, Group, Immediate Versus Deferred Treatment for Advanced Prostatic Cancer: Initial Results of the Medical Research Council Trial. the Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group, *Br J Urol*, 1997. 79(2): p. 235–246. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>.
734. Boustead, G. and S.J. Edwards, Systematic Review of Early Vs Deferred Hormonal Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *BJU Int*, 2007. 99(6): p. 1383–1389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346269>.
787. Sweeney, C.J., et al., Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2015. 373(8): p. 737–746. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>.
- 788.
789. Fizazi, K., et al., Abiraterone Plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2017. 377(4): p. 352–360. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607>.
- Fizazi, K., et al., Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients with Newly Diagnosed HighRisk Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (LATITUDE): Final Overall Survival Analysis of a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial, *Lancet Oncol*, 2019. 20(5): p. 686–700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30987939>.
- 790.
791. Kunath, F., et al., Early Versus Deferred Standard Androgen Suppression Therapy for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 6: CD003506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194882>.
- Chi, K.N., et al., Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2019. 381(1): p. 13–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150574>.
792. Agarwal, N., et al., Health-Related Quality of Life After Apalutamide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (TITAN): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study, *Lancet Oncol*, 2019. 20(11): p. 1518–1530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31578173>.
793. Armstrong, A.J., 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*, 2019. 37(32): p. 2974–2986. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31329516>.
794. James, N.D., et al., Addition of Docetaxel, Zoledronic Acid, or Both to First-Line Long-Term Hormone Therapy in Prostate Cancer (STAMPEDE): Survival Results from an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform Randomised Controlled Trial, *Lancet*, 2016. 387(10024): p. 1163–1177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>.
795. Gravis, G., et al., Androgen-Deprivation Therapy Alone or with Docetaxel in Non-Castrate Metastatic Prostate Cancer (GETUG-AFU 15): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial, *Lancet Oncol*, 2013. 14(2): p. 149–158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>.
796. Magnan, S., et al., Intermittent Vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, *JAMA Oncol*, 2015. 1(9): p. 1261–1269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418>.
797. Niraula, S., L.W. Le, and I.F. Tannock, Treatment of Prostate Cancer with Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials, *J Clin Oncol*, 2013. 31(16): p. 2029–2036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>.
798. Hussain, M., et al., Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2013. 368(14): p. 1314–1325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669>.
887. Parker, C.C., et al., Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial, *Lancet*, 2018. 392(10162): p. 2353–2366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355464>.
888. Burdett, S., et al., Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-Analysis, *Eur Urol*, 2019. 76(1): p. 115–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30826218>.
889. Buelens, S., et al., Metastatic Burden in Newly Diagnosed Hormone-Naive Metastatic Prostate Cancer: Comparing Definitions of CHAARTED and LATITUDE Trial, *Urol Oncol*, 2018. 36(4): 158.e13-158.e20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336978>.
890. Boevé, L.M.S., et al., Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial, *Eur Urol*, 2019. 75(3): p. 410–418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266309>.
891. Slaoui, A., et al., A Systematic Review of Contemporary Management of Oligometastatic Prostate Cancer: Fighting a Challenge or Tilting at Windmills?, *World J Urol*, 2019. 37(11): p. 2343–2353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30706122>.
892. Xiao, M., et al., Might Definitive Local Therapy of the Primary Tumor Improve the Survival Benefits of Metastatic Prostate Cancer?-Evidence from a Meta-Analysis, *Ann Palliat Med*, 2020. 9(3): p. 648–660. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32312070>.

893. Heidenreich, A. and D. Pfister, Radical Cytoreductive Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Oligometastatic Disease, *Curr Opin Urol*, 2020. 30(1): p. 90–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31724996>.
894. Connor, M.J., et al., Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials, *Eur Urol Oncol*, 2020. 3(5): p. 582–593. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891600>.
895. Falkmer, U., et al., A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Skeletal Metastases, *Acta Oncol*, 2003. 42(5-6): p. 620–633. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
896. Bauman, G., et al., Radiopharmaceuticals for the Palliation of Painful Bone Metastasis-a Systemic Review, *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258–270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>.
897. James, N.D., et al., Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer with Docetaxel Alone or with Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial, *JAMA Oncol*, 2016. 2(4): p. 493–499. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729>.
898. Kamba, T., et al., A Phase III Multicenter, Randomized, Controlled Study of Combined Androge Blockade with Versus Without Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients with Metastatic Bone Disease: Results of the ZAPCA Trial, *Int J Clin Oncol*, 2017. 22(1): p. 166–173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614621>.
899. Smith, M.R., et al., Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men with Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance), *J Clin Oncol*, 2014. 32(11): p. 1143–1150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590644>.
900. Smith, M.R., et al., Denosumab for the Prevention of Skeletal Complications in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Skeletal-Related Events and Symptomatic Skeletal Events, *Ann Oncol*, 2015. 26(2): p. 368–374. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425475>.
901. Saad, F., Clinical Benefit of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Advanced Prostate Cancer, *Clin Prostate Cancer*, 2005. 4(1): p. 31–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992459>.
902. Bubendorf, L., et al., Metastatic Patterns of Prostate Cancer: An Autopsy Study of 1,589 Patients, *Hum Pathol*, 2000. 31(5): p. 578–583. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836297>.
903. Carlin, B.I. and G.L. Andriole, The Natural History, Skeletal Complications, and Management of Bone Metastases in Patients with Prostate Carcinoma, *Cancer*, 2000. 88(12 Suppl): p. 2989–2994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898342>.
904. Eaton, C.L. and R.E. Coleman, Pathophysiology of Bone Metastases from Prostate Cancer and the Role of Bisphosphonates in Treatment, *Cancer Treat Rev*, 2003. 29(3): p. 189–198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12787713>.
905. Saad, F., et al., Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer, *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(11): p. 879–882. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173273>.
906. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3rd ed. *Arzneiverordnung in der Praxis*; 34. 2007, Berlin: AkdÄ.
907. Hartsell, W.F., et al., Randomized Trial of Short- Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases, *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(11): p. 798–804. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>.
908. Roos, D.E., et al., Randomized Trial of 8 Gy in 1 Versus 20 Gy in 5 Fractions of Radiotherapy for Neuropathic Pain Due to Bone Metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05), *Radiother Oncol*, 2005. 75(1): p. 54–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878101>.
909. Sze, W.M., et al., Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5): CD004721.
910. Chow, E., et al., Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review, *J Clin Oncol*, 2007. 25(11): p. 1423–1436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>.
911. Koswig, S. and V. Budach, Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie (10 mal 3 Gy vs. 1 mal 8 Gy). Eine prospektive Studie, *Strahlenther Onkol*, 1999. 175(10): p. 500–508. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554645>.
912. Patchell, R.A., et al., Direct Decompressive Surgical Resection in the Treatment of Spinal Cord Compression Caused by Metastatic Cancer: A Randomised Trial, *Lancet*, 2005. 366(9486): p. 643–648. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>.
913. George, R., et al., Interventions for the Treatment of Metastatic Extradural Spinal Cord Compression in Adults, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): CD006716. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843728>
915. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Rote-Hand-Brief zu Aclasta © (Wirkstoff: Zoledronsäure): Berichte über Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen. 2010. [cited: 2020-05-18]. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb_aclasta.pdf.
916. Paul Ehrlich Institut (PEI), Rote-Hand-Brief: Prolia © (Denosumab). 2014. [cited: 2020-05-18]. <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/rhb/14-09-04-rhb-prolia.pdf>.

Alberta Health Services, 2021 [1].

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-010 Version 3

Advanced/ Metastatic Prostate Cancer; Effective Date: November, 2021

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- How should advanced/ metastatic prostate cancer be treated?
- How should advanced/ metastatic prostate cancer patients be followed after treatment?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline was originally developed to include early stage prostate cancer in 2005 (updated in January 2009, January 2011, September 2013, October 2014, March 2015) and subsequently split into an advanced/ metastatic only guideline in June 2018.

- Repräsentatives Gremium unklar, keine Patientenvertreter*innen- This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta GUTumour Team. Members include surgical oncologists, radiation oncologists, medical oncologists, nurses, pathologists, and pharmacists.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse (Delphi Prozess) und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- For the 2021 guideline update, selected phase III trials were reviewed by the Alberta GU Tumour group (summarized in Appendix A).
- For the 2020 guideline update, selected phase III trials were reviewed by the Alberta GU Tumour group (summarized in Appendix A).
- For the 2018 guideline updates, PubMed was searched; Inclusion criteria: phase III clinical trials, published between January 1, 2010 and June 1, 2018, English language.
- Appendix A: *Table 1. Systemic Therapy Trials for the Treatment of Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer*



Drug	Trial Name	Indication	Arms of Study	PFS	p-value	Median OS	p-value
ADT (Intermittent versus continuous) ⁵	INT 0162 (NCT00002651)	Newly diagnosed mCSPC	(n=765) continuous ADT Vs. (n=770) intermittent ADT	N/A	N/A	5.8 years (Continuous) vs. 5.1 years (intermittent)	HR for intermittent 1.10 (90%CI 0.99-1.20)
Abiraterone ¹²	LATITUDE (NCT01715285)	Newly diagnosed mCSPC	(N=1199) ADT + placebo Vs. ADT + Abiraterone	ADT+ placebo: 14.8m ADT+ Abiraterone: 33.0 months	HR: 0.47, 95%CI: 0.39-0.55, p<0.001	ADT+ placebo: 34.7 months ADT+ Abiraterone: not reached	HR:0.62, 95%CI 0.51-0.76, P<0.001
Abiraterone ³³	STAMPEDE (NCT00268476)	mCSPC (52%), N1/Nx M0 (20%), NOM0 (28%)	(N=1917) ADT + placebo Vs. ADT + Abiraterone	(3-year) ADT+placebo: 45% ADT+Abiraterone: 75%	HR: 0.29, 95%CI: 0.25-0.34, p<0.001	(3-year) ADT+ placebo: 76% ADT+ Abiraterone: 83%	HR: 0.63, 95%CI: 0.52-0.76, p<0.001, HR for M0: 0.75 HR for M1: 0.61
Docetaxel/ Zoledronic acid ¹¹	STAMPEDE (NCT00268476)	high-risk, locally advanced, metastatic or recurrent PC, starting long-term hormone therapy	(2:1:1:1 randomization, N=2962) (2)Standard of care (SOC) Vs. (1)SOC + zoledronic acid (ZA) Vs. (1)SOC + docetaxel (Doc) Vs. (1)SOC+ ZA + Doc	SOC: 20m SOC+ZA: 22m SOC+Doc: 37m SOC+ZA+Doc: 36m	SOC+ZA: HR: 0.92, p=0.198 SOC+Doc: HR: 0.61, p<0.001 SOC+ZA+ Doc: HR:0.62, p<0.001	SOC: 71m (5y: 55%) SOC+ZA: not reached (5y:57%) SOC+Doc: 81m (5y: 63%) SOC+ZA+Doc: 76m (5y: 60%)	SOC+ZA: HR: 0.94, p=0.450 SOC+Doc: HR:0.78, p=0.006 SOC+ZA+ Doc: HR:0.82, p=0.022
Docetaxel ¹⁰	CHAARTED (NCT00309985)	mCSPC with bone metastases	(N=790) ADT + placebo Vs. ADT + Docetaxel (Doc)	(Median time to CRPC) ADT+ Placebo: 11.7m ADT+ Doc: 20.2m	HR: 0.61, 95%CI: 0.51-0.72, P<0.001	ADT+ Placebo: 44.0m ADT+ Doc: 57.6m	HR: 0.61, 95%CI: 0.47-0.80, P<0.001
Docetaxel ³⁴	GETUG-AFU 15 (NCT00104715)	mCSPC	(N=385) ADT + placebo Vs. ADT + Docetaxel (Doc)	(bRFS) ADT+ Placebo: 12.9m ADT+ Doc: 22.9m	HR: 0.72, 95%CI: 0.57-0.91, p=0.005	ADT+ Placebo: 54.2m ADT+ Doc: 58.9m	HR: 1.01, 95%CI: 0.75-1.36, p=0.955
Enzalutamide ¹⁴	ARCHES (NCT02677896)	mCSPC	(N=1150) Enzalutamide + ADT vs. Placebo + ADT	(radiographic) rPFS (events) Enzalutamide+ ADT =15.9% Placebo+ ADT =34.9%	HR: 0.39, 95%CI: 0.30-0.50, p>0.001	Deaths Enzalutamide+ ADT (n=39) Placebo+ ADT (n=45)	HR:0.81, 94%CI: 0.53-1.25, p=0.3361
Enzalutamide ¹⁵	ENZAMET (NCT02446405)	mCSPC	(N=1125) Testosterone suppression plus either Enzalutamide vs. nonsteroidal antiandrogen therapy (Standard care)	PSA Events: Enzalutamide: 174 SOC: 333	HR: 0.39 p<0.001	Deaths: Enzalutamide: 102 SOC: 143	HR: 0.67, 95%CI: 0.52-0.86, p=0.0002
Apalutamide ³⁵	TITAN (NCT02489318)	mCSPC	(N=525) Apalutamide+ ADT vs. Placebo+ ADT	rPFS at 24 mo Apalutamide: 68.2% Placebo: 47.5%	HR: 0.48, 95%CI: 0.39-0.60, p<0.001	OS at 24 mo Apalutamide: 82.4% Placebo: 73.5%	HR: 0.67, 95%CI: 0.51-0.89, p=0.005

LoE/GoR

- Anmerkungen FBMed: Zu den Empfehlungen findet sich kein Graduierungssystem (Formulierungen im Text)
- Critical Appraisal of the Evidence: The Knowledge Management Specialist (KMS) synthesizes the relevant details of the studies included from the literature search into evidence tables. The quality of the included primary studies is rated by the KMS and reviewed with the Guideline Working Group members according to the following criteria:

Level I – evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias or meta-analyses of RCTs without heterogeneity

Level II – small RCTs, large RCTs with potential bias, meta-analyses including such trials, or RCTs with heterogeneity

Level III – prospective cohort studies

Level IV – retrospective cohort studies or case-control studies

Level V – studies without a control group, case reports, or expert opinions

- The strength of the recommendations will be rated by the GWG members according to the following criteria originally developed by the Infectious Diseases Society of America and adapted for use by the European Society for Medical Oncology (ESMO):

Grade A – strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit

Grade B – generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit

Grade C – optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages

Grade D – generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes

Grade E – never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes

Empfehlungen

Metastatic Castrate Sensitive Disease (Stage T1-4, N0-1, M+)

Indications include symptomatic disease or asymptomatic disease.

1. Staging

A. Physical Exam.

C. PSA, testosterone, CBC and differential, Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT), creatinine, Blood urea nitrogen (BUN) within the last 1 month.

D. Bone scan (within the last 3 months).

E. CT scan, (abdomen and pelvis, +/- chest) (within the last 3 months).

2. Management

Androgen Deprivation Therapy to achieve a castrate level serum testosterone (<1.7 nmol/L) is the backbone of therapy. Medical and surgical castration are equivalent in terms of efficacy and both are viable options. Lower rates of fracture, peripheral arterial disease, and cardiac-related complications have been reported in surgical castration patients when compared to medical castration patients in a large retrospective cohort study.⁴

A. Castrate level serum testosterone (<1.7 nmol/L) can cause a number of undesirable side effects. For this reason intermittent ADT has theoretical advantages. However, in patients with metastatic prostate cancer continuous ADT is recommended unless survival is considered secondary to quality of life. The phase III intergroup trial reported that intermittent ADT cannot be considered non-inferior compared to continuous ADT in terms of overall survival.^{5, 6}

B. Medical castration.

i. Treatment with an LHRH agonist/GnRH antagonist.

a. When first introduced, a non-steroidal antiandrogen (e.g. bicalutamide 50 mg daily, flutamide 250 mg three times a day or nilutamide 300mg daily) should be given concurrently with the first administration of leuprolide, goserelin, or buserelin for 2 weeks to 1 month in order to block the potential initial testosterone flare.

b. The non-steroidal antiandrogen should be administered concurrently with the first LHRH analogue injection and continue for a minimum of 14 days afterward.

c. Medical and surgical castration is equally effective and the risks, benefits, and economic implications should be discussed with the patient.

- d. Patients who are intolerant to Leuprolide or unable to achieve castrate testosterone should have a trial of Buserelin.
- e. The GnRH antagonist Degarelix is as effective at suppressing testosterone and may achieve testosterone suppression faster⁷ than GnRH Agonists. Treatment with a GnRH antagonist (Degarelix) avoids the risk of testosterone “flare” that occurs with GnRH agonists.^{7, 8} A non steroidal antiandrogen is not required to be given concurrently with the first dose of GnRH antagonist.
- f. Patients who meet the following criteria are eligible for Degarelix upfront: previous stroke, myocardial infarction, angina, TIA, abdominal aortic disease, previous coronary revascularization, or peripheral arterial disease.
- g. if a patient is intolerant to Leuprolide and Buserelin then Degarelix can be tried.
- h. Local Drug Access Coordinators or Nurse Navigators can assist with obtaining access to injection clinics for Degarelix.

C. Single agent antiandrogens.

- i. Monotherapy with non-steroidal AA is inferior to medical castration with LHRH or GnRH agents. However, it may be considered for rare circumstances. To date there is insufficient data to recommend bicalutamide at 150 mg/day (not Health Canada approved). Options include:
- ii. Bicalutamide 50 mg orally once a day.
- iii. Flutamide 250 mg orally three times daily.
- iv. Nilutamide 300 mg orally once a day for one month, then decrease to 150 mg daily.

D. Patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer have an improved quality of life if they continue to be physically active. Patients should be counseled on the role of maintaining physical fitness and activity while on hormonal therapy.⁹

F. Ongoing total androgen blockade (e.g. castration with LHRH agonist/antagonist plus a nonsteroidal antiandrogen) is not recommended for patients in this setting.

2. Systemic Therapy

A. All patients presenting with **metastatic castrate sensitive prostate cancer** who are starting ADT should be considered for intensification of systemic therapy beyond ADT. An androgen receptor axis targeted therapy (ie: ARAT - e.g. apalutamide, enzalutamide, abiraterone acetate) is typically used in this setting, with consideration of docetaxel in certain circumstances (see below).

B. Chemotherapy (Docetaxel).

- i. Data from the CHARTED trial¹⁰ demonstrated significant overall survival benefit of 13 months when docetaxel was administered to patients with castrate sensitive metastatic prostate cancer who are about to start or just have recently (within 4 months) started hormonal therapy. The greatest benefit was seen in patients with high volume disease (defined as the presence of visceral metastases or >4 bony lesions with 1 beyond the vertebral bodies and pelvis).
- ii. Data from the STAMPEDE trial¹¹ demonstrated a significant overall survival benefit of 14 months in all patients (low and high volume) with metastatic CSPC.
- iii. Patients receiving chemotherapy for this indication should be offered 6 cycles of docetaxel chemotherapy at a starting dose of 75 mg/m² every 3 weeks (given with or without prednisone). Androgen deprivation therapy as above is continued throughout and after docetaxel completion.

C. Abiraterone Acetate. Patients must meet LATITUDE trial criteria to qualify for this treatment. Currently, this is not available through Cancer Care Alberta or a special access program. Criteria are as listed here.

i. The LATITUDE Inclusion criteria¹²:

- a.** Adenocarcinoma of the prostate without neuroendocrine differentiation or small cell histology.
- b.** Distant metastatic disease documented by positive bone scan or metastatic lesions on CT or MRI.
- c.** At least 2 of the following high-risk prognostic factors: Gleason score ≥ 8 ; presence of 3 or more lesions on bone scan; presence of measurable visceral (excluding lymph node disease) metastasis on CT or MRI.

D. Docetaxel plus abiraterone acetate with prednisone 5 mg twice a day may be considered for patients with de novo high volume metastatic disease (defined as the presence of visceral metastases or >4 bony lesions with 1 beyond the vertebral bodies and pelvis), as per the PEACE-1 trial.¹³

E. Enzalutamide (Not publicly funded, special access program required).^{14, 15}

F. Apalutamide (All risks/volumes. Not publicly funded, special access program required).¹⁶

G. There is insufficient evidence to recommend one single agent ARAT strategy over another. Clinical decision making should be based on patient factors and access.

H. For selected men, chemotherapy plus ARAT (either concurrent if Abiraterone or sequential if Enzalutamide/Apalutamide) can be considered. It is highly advised to discuss these cases at tumour board. This strategy is not publicly funded at the time of guideline publication.

3. Radiation Therapy

Referral to RO for consideration of radiation therapy to the prostate for patients with de novo low volume metastatic disease (see Management of Oligometastatic Disease below), as per STAMPEDE.¹⁷

4. Follow-up

Frequency:

A. If on either docetaxel chemotherapy or ARAT (eg: abiraterone acetate, enzalutamide, apalutamide), patients should be evaluated as per standard protocol.

B. If on ADT alone: q3–6 months following the initiation of therapy to evaluate and then as clinically indicated.

C. Patients should be treated until development of castrate resistant disease

- i.** Castrate resistance defined as either clinical, biochemical, or radiographic disease progression in the presence of castrate level (<1.7 nmol/L) testosterone levels.

Referenzen

4. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik O-PR, Preston MA, De Velasco G, Jiang W, et al. Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy: Effects of Androgen-Deprivation Therapy. *JAMA oncology*. 2016;2(4):500-507.
5. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(14):1314-1325.
6. Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JAP, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *European Urology*. 2009;55(6):1269-1277.
7. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU international*. 2008;102(11):1531-1538.
8. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic,

recurrent, or progressive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2927-2941.

9. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(9):1653-1659.

10. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):737-746.

11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10024):1163-1177.

12. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):352-360.

13. Fizazi F, Galceran C, Foulon S, Roubaud G, McDermott R, Flechon A, et al. LBA5_PR - A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Annals of Oncology*. 2021;32(Suppl_5):S1283-S1346.

14. Armstrong A, Szmulewitz R, Petrylak D, Holzbeierlein J, Villiers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 11/10/2019 2019;37(32)

15. Davis I, Martin A, Stockler M, Begbie S, Chi K, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 07/11/2019 2019;381(2)

16. Fizazi K, Shore N, Tammela T, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 03/28/2019 2019;380(13)

17. Parker C, James N, Brawley C, Clarke N, Hoyle A, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 12/01/2018 2018;392(10162)

18. Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 04/12/2018 2018;378(15)

EAU, 2021 [6].

European Association of Urology (EAU)

Prostate cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

To assist medical professionals in the evidence-based management of PCa.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt- nur über EAU guideline production handbook (Version March 2022);
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; This 2021 document presents an update of the 2020 PCa Guidelines publication.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, EMBASE and the Cochrane library April 22, 2020
- A total of 279 new references were added to the 2021 PCa Guidelines.

LoE/GoR

Table 4. EAU Guideline's levels of evidence

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

Table 5. EAU Guideline's grades of recommendation

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

- GRADE
- Each recommendation should be graded as either “strong” or “weak” and justified by using the strongest, clinically relevant data. It is important to point out any flaws in the evidence used to support any given recommendation. The panel can also make a recommendation AGAINST performing a certain action.
- From 2018 onwards, the EAU Guidelines have been using a modified Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach for the grading of recommendations. To allow for a transparent assessment of how recommendation statements have been developed, a Summary of Evidence (SOE) table will be provided for each recommendation within the guidelines which will address a number of key elements

Recommendations

6.4.9 Guidelines for the first-line treatment of metastatic disease

Recommendations	Strength rating
Offer immediate systemic treatment with androgen deprivation therapy (ADT) to palliate symptoms and reduce the risk for potentially serious sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction) to M1 symptomatic patients.	Strong
Offer luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists, especially to patients with an impending spinal cord compression or bladder outlet obstruction.	Weak
Offer surgery and/or local radiotherapy to any patient with M1 disease and evidence of impending complications such as spinal cord compression or pathological fracture.	Strong
Offer immediate systemic treatment to M1 patients asymptomatic from their tumour.	Weak
Discuss deferred ADT with well-informed M1 patients asymptomatic from their tumour since it lowers the treatment-related side effects, provided the patient is closely monitored.	Weak
Offer short-term administration of an older generation androgen receptor (AR) antagonist to M1 patients starting LHRH agonist to reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon.	Weak
Do not offer AR antagonist monotherapy to patients with M1 disease.	Strong
Discuss combination therapy including ADT plus systemic therapy with all M1 patients.	Strong
Do not offer ADT monotherapy to patients whose first presentation is M1 disease if they have no contraindications for combination therapy and have a sufficient life expectancy to benefit from combination therapy and are willing to accept the increased risk of side effects.	Strong
Offer ADT combined with chemotherapy (docetaxel) to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit for docetaxel.	Strong
Offer ADT combined with abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit enough for the regimen.	Strong
Offer ADT combined with prostate radiotherapy (using the doses from the STAMPEDE study) to patients whose first presentation is M1 disease and who have low volume of disease by CHAARTED criteria.	Strong
Do not offer ADT combined with any local treatment (radiotherapy/surgery) to patients with high volume (CHAARTED criteria) M1 disease outside of clinical trials (except for symptom control).	Strong
Do not offer ADT combined with surgery to M1 patients outside of clinical trials.	Strong
Only offer metastasis-directed therapy to M1 patients within a clinical trial setting or well-designed prospective cohort study.	Strong

Hintergrundinformationen:

6.4.3 First-line hormonal treatment

Primary ADT has been the standard of care for over 50 years [709]. There is no high level evidence in favour of a specific type of ADT, neither for orchiectomy or for an LHRH analogue or antagonist, with the exception of patients with impending spinal cord compression for whom either a bilateral orchidectomy or LHRH antagonists are the preferred options.

6.4.3.1 Non-steroidal anti-androgen monotherapy

Based on a Cochrane review comparing non-steroidal anti-androgen (NSAA) monotherapy to castration (either medical or surgical), NSAA was considered to be less effective in terms of OS, clinical progression, treatment failure and treatment discontinuation due to adverse events [1051]. The evidence quality of the studies included in this review was rated as moderate.

[...]

6.4.4 Combination therapies

All of the following combination therapies have been studied with continuous ADT, not intermittent ADT.

6.4.4.1 'Complete' androgen blockade

The largest RCT in 1,286 M1b patients found no difference between surgical castration with or without flutamide [1063]. However, results with other anti-androgens or castration modalities have differed and systematic reviews have shown that CAB using a NSAA appears to provide a small survival advantage (< 5%) vs. monotherapy (surgical castration or LHRH agonists) [1064, 1065] beyond 5 years of survival [1066] but this minimal advantage in a small subset of patients must be balanced against the increased side effects associated with long-term use of NSAAs.

6.4.4.2 Androgen deprivation combined with other agents

6.4.4.2.1 Androgen deprivation therapy combined with chemotherapy

Three large RCTs were conducted [801, 1045, 1067]. All trials compared ADT alone as the standard of care with ADT combined with immediate docetaxel (75 mg/sqm, every 3 weeks within 3 months of ADT initiation). The primary objective in all three studies was to assess OS. The key findings are summarised in Table 6.4.3. [...]

Based on these data, upfront docetaxel combined with ADT should be considered as a standard in men presenting with metastases at first presentation provided they are fit enough to receive the drug [1070]. Docetaxel is used at the standard dose of 75 mg/sqm combined with steroids as pre-medication. Continuous oral corticosteroid therapy is not mandatory. In subgroup analyses from GETUG-AFU 15 and CHAARTED the beneficial effect of the addition of docetaxel to ADT is most evident in men with *de novo* metastatic high-volume disease [1046, 1047], while it was in the same range whatever the volume in the *post-hoc* analysis from STAMPEDE [1068]. The effects were less apparent in men who had prior local treatment although the numbers were small and the event rates lower. A systematic review and meta-analysis which included these 3 trials showed that the addition of docetaxel to standard of care improved survival [1070]. The HR of 0.77 (95% CI: 0.68-0.87, $p < 0.0001$) translates into an absolute improvement in 4-year survival of 9% (95% CI: 5-14). Docetaxel in addition to standard of care also improves failure-free survival, with a HR of 0.64 (0.58-0.70, $p < 0.0001$) translating into a reduction in absolute 4-year failure rates of 16% (95% CI: 12-19).

6.4.4.2.2 Combination with the new hormonal treatments (abiraterone, apalutamide, enzalutamide)

In two large RCTs (STAMPEDE, LATITUDE) the addition of abiraterone acetate (1000 mg daily) plus prednisone (5 mg daily) to ADT in men with mHSPC was studied [40, 744, 1071]. The primary objective of both trials was an improvement in OS. Both trials showed a significant OS benefit but in LATITUDE in high-risk metastatic patients only with a HR of 0.62 (0.51-0.76) [744]. The HR in STAMPEDE was very similar with 0.63 (0.52-0.76) in the total patient population (metastatic and non-metastatic) and a HR of 0.61 in the subgroup of metastatic patients [40]. The inclusion criteria in the two trials differed but both trials were positive for OS. While only high-risk patients were included in the LATITUDE trial a *post-hoc* analysis from STAMPEDE showed the same benefit whatever the risk or the volume stratification [1072]. All secondary objectives such as PFS, time to radiographic progression, time to pain, or time to chemotherapy were positive and

in favour of the combination. [...] In three large RCTs (ENZAMET, ARCHES and TITAN) the addition of AR antagonists to ADT in men with mHSPC was tested [742, 743, 1073]. In ARCHES the primary endpoint was radiographic progression-free survival (rPFS). Radiographic PFS was significantly improved for the combination of enzalutamide and ADT with a HR of 0.39 (0.3-0.5). Approximately 36% of the patients had low-volume disease; around 25% had prior local therapy and 18% of the patients had received prior docetaxel. In ENZAMET the primary endpoint was OS. The addition of enzalutamide to ADT improved OS with a HR of 0.67 (0.52-0.86). Approximately half of the patients had concomitant docetaxel; about 40% had prior local therapy and about half of the patients had low-volume disease [743]. In the TITAN trial, ADT plus apalutamide was used and rPFS and OS were co-primary endpoints. Radiographic PFS was significantly improved by the addition of apalutamide with a HR of 0.48 (0.39-0.6); OS at 24 months was improved for the combination with a HR of 0.67 (0.51-0.89). In this trial 16% of patients had prior local therapy, 37% had low-volume disease and 11% received prior docetaxel [742]. In summary, the addition of AR antagonists significantly improves clinical outcomes with no convincing evidence of differences between subgroups. The majority of patients treated had de novo metastatic disease and the evidence is most compelling in this situation. In the trials with the AR antagonists, a proportion of patients had metachronous disease (see Table 6.4.5); therefore a combination should also be considered for men progressing after radical local therapy. Lastly, whether the addition of an AR antagonist plus docetaxel adds further OS benefit is currently not observed. Longer follow-up data are needed before a definitive conclusion is possible. At the moment, since toxicity clearly increases, AR antagonists plus docetaxel should not be given outside of clinical trials.

6.4.5 Treatment selection and patient selection

There are no head-to-head data comparing 6 cycles of docetaxel and the long-term use of abiraterone acetate plus prednisone in newly diagnosed mHSPC. However, for a period, patients in STAMPEDE were randomised to either the addition of abiraterone or docetaxel to standard of care. Data from the two experimental arms has been extracted although this was not pre-specified in the protocol and therefore the data were not powered for this comparison. The survival advantage for both drugs appeared similar [1074]. A recent meta-analysis also found no significant OS benefit for either drug [1075]. Limitations of network meta-analyses include variable patient populations with different treatment benefits and follow-up periods. In the STOPCAP systematic review and meta-analysis, abiraterone acetate plus prednisone was found to have the highest probability of being the most effective treatment [1076]. Both modalities have different and agent-specific side effects and require strict monitoring of side effects during treatment. Therefore, the choice will most likely be driven by patient preference, the specific side effects, fitness for docetaxel, availability and cost. There have been several network meta-analyses of the published data concluding that combination therapy is more efficient than ADT alone, but none of the combination therapies has been clearly proven to be superior over another [1077, 1078]. Life expectancy has to be taken into account when deciding on offering a combination therapy vs. ADT alone. Radiographic PFS is significantly prolonged in all trials for the combination therapies, e.g., from 14.8 months to 33 months in the LATITUDE trial, therefore suggesting that men with a life expectancy below 15 months are not likely to profit clinically from receiving a combination therapy. [...]

6.4.7 Treatment of the primary tumour in newly diagnosed metastatic disease

The first reported trial evaluating prostate RT in men with metastatic castration-sensitive disease was the HORRAD trial. Four hundred and thirty-two patients were randomised to ADT alone or ADT plus IMRT with IGRT to the prostate. Overall survival was not significantly

different (HR: 0.9 [0.7-1.14]), median time to PSA progression was significantly improved in the RT arm (HR: 0.78 [0.63-0.97]) [1079]. The STAMPEDE trial evaluated 2,061 men with mCSPC who were randomised to ADT alone vs. ADT plus RT to the prostate. This trial confirmed that RT to the primary tumour did not improve OS in unselected patients [1048]. However, following the results from CHAARTED and prior to analysing the data, the original screening investigations were retrieved and patients categorised as low- or high volume. In the low-volume subgroup (n = 819) there was a significant OS benefit by the addition of prostate RT and it must be highlighted that this benefit was obtained without an increased dose. The doses and template used in STAMPEDE should be considered (55 Gy in 20 daily fractions over 4 weeks or 36 Gy in 6-weekly fractions of 6 Gy or a biological equivalent total dose of 72 Gy). Therefore RT of the prostate only in patients with low-volume metastatic disease should be considered. Of note, only 18% of these patients had additional docetaxel and no patients had additional abiraterone acetate plus prednisone, so no clear recommendation can be made about triple combinations. In addition, it is not clear if these data can be extrapolated to RP as local treatment as results of ongoing trials are awaited. In a recent systematic review and meta-analysis including the above two RCTs, the authors found that, overall, there was no evidence that the addition of prostate RT to ADT improved survival in unselected patients (HR: 0.92, 95% CI: 0.81-1.04, p = 0.195) [1080]. However, there was a clear difference in the effect of metastatic burden on survival with an absolute improvement of 7% in 3-year survival in men who had four or fewer bone metastases.

6.4.8 Metastasis-directed therapy in M1-patients

In patients relapsing after a local treatment, a metastases-targeting therapy has been proposed, with the aim to delay systemic treatment. There are two randomised phase II trials testing metastasis-directed therapy (MDT) using surgery +/- SABR vs. surveillance [1081] or SABR vs. surveillance in men with oligo-recurrent PCa [1082]. Oligo-recurrence was defined as < 3 lesions on choline-PET/CT only [1081] or conventional imaging with MRI/CT and/or bone scan [1082]. The sample size was small with 62 and 54 patients, respectively, and a substantial proportion of them had nodal disease only [1081]. Androgen deprivation therapy-free survival was the primary endpoint in one study which was longer with MDT than with surveillance [1081]. The primary endpoint in the ORIOLE trial was progression after 6 months which was significantly lower with SBRT than with surveillance (19% vs. 61%, p = 0.005) [1082]. Currently there is no data to suggest an improvement in OS. Two comprehensive reviews highlighted MDT (SABR) as a promising therapeutic approach that must still be considered as experimental until the results of the ongoing RCT are available [1083, 1084].

Referenzen:

40. James, N.D., et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017. 377: 338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578639>
742. Chi, K.N., et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574>
743. Armstrong, A.J., 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*, 2019. 37: 2974. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516>
744. Fizazi, K., et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377: 352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607>
1051. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 6: CD009266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979481>
1063. Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 1998. 339: 1036. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761805>
1064. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 2000. 355: 1491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10801170>

1065. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: Cd001526. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796804>
1066. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: longterm follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*, 2009. 115: 3437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536889>
1068. Clarke, N.W., et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*, 2019. 30: 1992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068>
1069. Smith, T.J., et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 3199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169616>
1070. Sathianathen, N.J., et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 10: CD012816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320443>
1071. Rydzewska, L.H.M., et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 84: 88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800492>
1072. Hoyle, A.P., et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447077>
1073. Davis, I.D., et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157964>
1074. Sydes, M.R., et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529169>
1075. Wallis, C.J.D., et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2018. 73: 834 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037513>
1076. Vale, C.L., et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788164>
1077. Marchioni, M., et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689158>
1078. Sathianathen, N.J., et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2020. 77: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679970>
1079. Boeve, L.M.S., et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 410. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266309>
1080. Burdett, S., et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2019. 76: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218>
1081. Ost, P., et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541>
1082. Phillips, R., et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020. 6: 650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577>

Virgo KS et al., 2021 [24].

ASCO

Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer:
ASCO Guideline Update

Zielsetzung/Fragestellung

Update all preceding ASCO guidelines on initial hormonal management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer.

What are the optimum evidence-based treatment modalities for men with noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – included a patient representative and an ASCO guidelines staff member with health research methodology expertise.;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – ist Update.

Recherche/Suchzeitraum:

- The Expert Panel based recommendations on a systematic literature review. Recommendations were approved by the Expert Panel and the ASCO Clinical Practice Guidelines Committee.
- The recommendations were developed by using a systematic review of rigorously conducted meta-analyses, phase III randomized clinical trials (RCTs), systematic reviews with or without meta-analyses, other relevant comparative study designs, and clinical experience. The PubMed database was initially searched on August 9, 2018, for evidence published since the previous guideline was completed (January 2007 through to the end of July 2018)

LoE/GoR

ASCO Guidelines Methodology Manual (<https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/documents/Guidelines-Methodology-Manual.pdf>)

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- *Strength of recommendations.* The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Sonstige methodische Hinweise

- Update der Leitlinie Morris MJ 2018 Empfehlungen aktualisiert 1.2 (siehe alte Empfehlung) und erweitert um 1.7, 1.8, 1.9 und 1.95

Empfehlungen

CLINICAL QUESTION 1: What are the standard initial treatment options for metastatic noncastrate prostate cancer?

Recommendation 1

Recommendation 1.0. Docetaxel, abiraterone, enzalutamide, or apalutamide, each when administered with androgen deprivation therapy (ADT), represent four separate standards of care (SOCs) for noncastratemetastatic prostate cancer. The use of any of these agents in any particular combination or in any particular series cannot yet be recommended (Type: evidence-based, benefits-harms ratio unknown; Evidence quality: no evidence available; Strength of recommendation: strong).

ADT Plus Docetaxel³

Recommendation 1.1. For men with metastatic noncastrate prostate cancer with high-volume disease (HVD) as defined per CHAARTED⁷, who are candidates for treatment with chemotherapy, the addition of docetaxel to ADT should be offered (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with HVD).

Recommendation 1.2. For patients with low-volume metastatic disease (LVD) as defined per CHAARTED⁷, who are candidates for chemotherapy, docetaxel plus ADT should not be offered (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with LVD).

alte Empfehlung dazu (Morris 2018):

For patients with low-volume disease (LVD) per CHAARTED who are candidates for chemotherapy, docetaxel plus ADT may be offered (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate for patients with LVD as per CHAARTED).

Recommendation 1.3. The recommended regimen of docetaxel for men with metastatic noncastrate prostate cancer is six doses administered at 3-week intervals at 75 mg/m² either alone (per CHAARTED)⁷ or with prednisolone (per Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [STAMPEDE])⁸ (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).³

Qualifying statements for ADT plus docetaxel

- The strongest evidence of benefit for docetaxel is for those men who were diagnosed with de novo metastatic disease or HVD (defined per CHAARTED⁷ as four or more bonemetastases, one or more of which is outside of the spine or pelvis, and/ or the presence of any visceral disease). The criteria apply independent of the presence or absence of nodal disease.³
- Men with metastatic disease who do not fit into these categories should not be offered docetaxel. The strength of the evidence to support an overall survival (OS) benefit is not compelling for men who do not have de novo metastatic disease and/or who do not meet the HVD criteria.³ Long term survival data from CHAARTED⁹ and a post hoc aggregated analysis of CHAARTED and GETUG-AFU-15 data only showed an OS benefit for men with HVD and de novo metastases. There was no OS benefit for LVD, irrespective of whether the patients had metastases at diagnosis or after failure of prior local therapy.⁹ Clarke et al.¹⁰ re-examined OS by disease burden using STAMPEDE data with longer follow-up, but the study was inadequately powered (, 80%) to detect an OS difference by disease burden if in fact one existed.
- As a chemotherapy agent, docetaxel is associated with somewhat greater toxicity than androgen-targeted therapies, such as abiraterone, but the treatment course is relatively short and the costs associated with treatment are generally covered by insurance, hence reducing the financial burden to the patient.

ADT Plus Abiraterone³

Recommendation 1.4. For men with high-risk de novo metastatic noncastrate prostate cancer, the addition of abiraterone to ADT should be offered per LATITUDE¹¹ (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with high-risk disease as defined per LATITUDE).

Recommendation 1.5. For men with low-risk de novo metastatic noncastrate prostate cancer, ADT plus abiraterone may be offered per STAMPEDE¹² (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate for patients with low-risk disease per STAMPEDE).

Recommendation 1.6. The recommended regimen for men with metastatic noncastrate prostate cancer is abiraterone 1,000 mg with either prednisolone or prednisone 5 mg once daily until progressive disease is documented (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

ADT Plus Enzalutamide

Recommendation 1.7. ADT plus enzalutamide should be offered to men with metastatic noncastrate prostate cancer including both those with de novo metastatic disease and those who have received prior therapies, such as radical prostatectomy (RP) or radiotherapy (RT) for localized disease. Enzalutamide plus ADT has demonstrated short-term survival benefits (prostate-specific antigen [PSA] progression-free, clinical progression-free, and overall) when compared with ADT alone for men with metastatic noncastrate prostate cancer as a group per ENZAMET¹³ (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 1.8. The recommended regimen for men with metastatic noncastrate prostate cancer is enzalutamide (160 mg per day) with ADT (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying statement for ADT plus enzalutamide

- Among the subgroup of men with metastatic noncastrate prostate cancer previously treated with docetaxel, it is currently unclear whether similar survival benefits accrue long term when compared with treatment with first-generation antiandrogens plus ADT, as the final trial results for ENZAMET¹³ and ARCHES¹⁴ are not yet available, although it is anticipated that the long-term results will confirm the early findings. Early results (14.4 months median follow-up) from the ARCHES trial show that the risk of radiographic disease progression (DP) or death was significantly reduced with ADT plus enzalutamide versus ADT plus placebo overall as well as for prespecified subgroups, such as prior docetaxel versus no prior docetaxel and HVD versus LVD. In the ENZAMET trial at 34 months, none of the planned subgroup analyses for heterogeneity, such as among those receiving early docetaxel, were significant after adjusting for multiple comparisons. Enzalutamide was FDA-approved for use in the metastatic noncastrate prostate cancer setting on December 16, 2019. Discussions with patients should include the lack of data regarding long-term benefits and the cost of enzalutamide treatment compared with other options such as abiraterone.

ADT Plus Apalutamide

Recommendation 1.9. ADT plus apalutamide should also be offered to men with metastatic noncastrate prostate cancer, including those with de novo metastatic disease or those who have received prior therapy, such as RP or RT for localized disease per TITAN₁₅ (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 1.95. The recommended regimen for men with metastatic noncastrate prostate cancer is apalutamide (240 mg per day) with ADT (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying statement for ADT plus apalutamide

- Men with metastatic noncastrate prostate cancer previously treated with docetaxel appear to benefit with respect to radiographic progression-free survival (rPFS), but the answer is not yet conclusive. At 22.7 months, ADT plus apalutamide was associated with significantly longer rPFS and OS compared with ADT plus placebo. The effect of ADT plus apalutamide on rPFS was consistently favorable and statistically significant for most subgroups, including disease volume, Gleason score, and metastasis stage (M0/M1) at initial diagnosis, but not previous docetaxel use (favored ADT plus apalutamide but was not statistically significant). It is anticipated that the long-term results will confirm the early findings. Median OS among men previously treated with docetaxel could not yet be estimated. Longer follow-up is needed. Apalutamide was FDA-approved for use in the metastatic noncastrate prostate cancer population as of September 17, 2019. Discussions with patients should include the lack of long-term benefit data for men previously treated with docetaxel and the cost of apalutamide treatment.

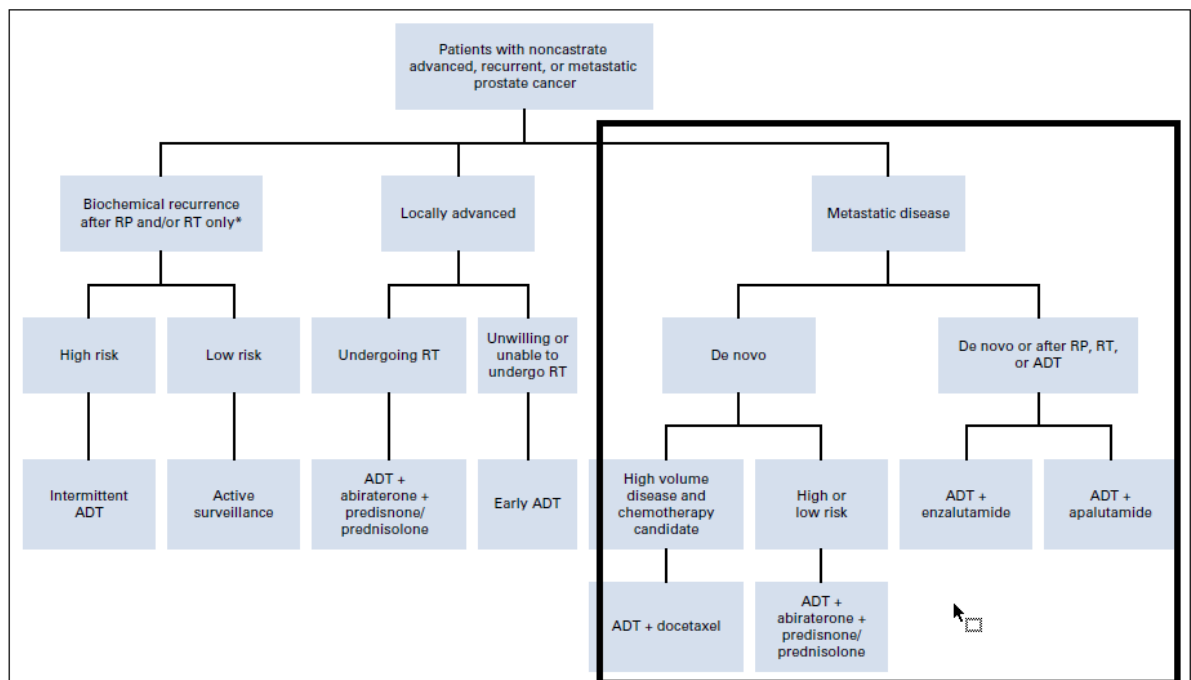


FIG 1. Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer algorithm. ADT, androgen deprivation therapy; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy. *Consult Lowrance et al¹ and Bekelman et al² for further information regarding salvage therapy options after failure of local therapy. ¹Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, Jarrard DF, Kibel AS, Morgan TM, Morgans AK, Oh WK. Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *J Urol*. doi:10.1097/JU.0000000000001375. ²Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, Nguyen PL, Loblaw DA, Tagawa ST, Gillesen S, Morgan TM. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology guideline. *J Clin Oncol* 36:3251-3258, 2018.

Literature Review Update and Analysis

A companion guideline³ previously addressed the use of abiraterone combined with docetaxel, docetaxel combined with ADT, and abiraterone combined with ADT for men with de novo metastatic noncastrate prostate cancer. The content of the guideline is now outdated and superseded by this guideline.

The current guideline also addresses the use of ADT plus enzalutamide and ADT plus apalutamide for men with de novo metastatic noncastrate prostate cancer, as well as treatment options for patients with metastatic noncastrate prostate cancer who may have had some form of prior treatment, such as docetaxel. The three phase III RCTs that provide data to inform recommendations are the TITAN trial,¹⁵ the ARCHES trial,¹⁴ and the ENZAMET trial.¹³

The multinational ARCHES trial¹⁴ randomly assigned 1,150 men with newly diagnosed or relapsed metastatic noncastrate prostate cancer to ADT plus enzalutamide (160 mg per day) versus ADT plus placebo, stratified by disease volume (low v high) and prior docetaxel administration (none, 1-5 cycles, and 6 cycles). At baseline, approximately 60% of men in each arm had HVD (as defined in the CHARTED trial,⁷ 61.7% and 64.8%, respectively). Slightly, 16% in each arm had prior docetaxel chemotherapy. Most patients had some prior ADT, the majority (72.1% and 68.4%, respectively) for 3 months or less (median 1.6 months). Approximately one-third had prior antiandrogen use (35.8% and 39.9%, respectively). Prior local therapy was balanced between arms (RT 12.7% and 12.5%, respectively; RP 12.5% and 15.5%, respectively). Treatment per the protocol ceased if the patient experienced unacceptable toxicity, radiographic progression, or was started on any new prostate cancer therapy, including investigational therapies. The primary study end point was radiographic progression-free survival (rPFS). The main secondary end points were time to PSA progression, time to initiation of new antineoplastic therapy, PSA undetectable rate, objective response rate, time to urinary symptom deterioration, and OS.

At the planned interim analysis (after 262 events) at a median follow-up of 14.4 months, the risk of radiographic DP or death was significantly reduced with ADT plus enzalutamide versus ADT plus placebo (HR 5 0.39, 95% CI, 0.30 to 0.50, P , .001; rPFS median not reached v 19 months). The results were consistent across prespecified subgroups, such as prior docetaxel (HR 5 0.52, 95% CI, 0.30 to 0.89) versus no prior docetaxel (HR 5 0.37, 95% CI, 0.28 to 0.49) and HVD (HR 5 0.43, 95% CI, 0.33 to 0.57) versus LVD (HR 5 0.25, 95% CI, 0.14 to 0.46). Crossover to enzalutamide was then permitted for those in the placebo arm. Although it was too early to assess OS (planned for assessment at 342 deaths), death within 24 weeks of treatment discontinuation in the absence of radiographic progression was similar (2% in each arm).

Secondary end points also favored ADT plus enzalutamide, including time to first symptomatic skeletal event, time to castration resistance, and time to pain progression. Higher percentages of men achieved an undetectable PSA level and/or an objective response with ADT plus enzalutamide (P , .001). Compared with baseline, higher quality of life (QoL) was maintained over time by patients in both treatment arms. However, additional analyses were planned as part of long-term follow-up. In the preliminary safety analysis, the percentage of men with grade 3 or higher adverse events was similar between the treatment groups (24.3% v 25.6%, respectively) with no unexpected adverse events. Patients were to be followed until the earlier of death or 24 weeks after study drug discontinuation. The planned completion date for the ongoing study is December 2023.

ENZAMET, an open-label multinational phase III RCT,¹³ randomly assigned 1,125 men with metastatic noncastrate prostate cancer to ADT plus enzalutamide (160 mg per day) versus ADT plus bicalutamide, nilutamide, or flutamide. After 88 patients had already been accrued, early administration of docetaxel was permitted based on evidence published after the study had begun.⁷ Stratification was conducted by disease volume (low v high), planned early docetaxel administration, planned use of bone antiresorptive therapy, Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE- 27) score and trial site. At baseline, slightly more than 50% of men in each arm had HVD (as defined in the CHAARTED trial⁷). Approximately 16% in each arm had prior docetaxel chemotherapy, 75% had prior LHRH agonist or antagonist therapy, and over 50% of patients had prior nonsteroidal antiandrogen therapy within 12 weeks before random assignment. Prior local therapy was 42% in each arm. Bone antiresorptive therapy was 10% in each arm. Early use of docetaxel was planned for approximately 45% of men in each arm. Actual receipt of early docetaxel treatment was 27% among men with LVD and 61% among those with HVD. The primary end point was OS. The secondary end point was PSA progression-free survival (PFS).

At a median follow-up of 34 months, enzalutamide plus ADT was associated with significantly longer PSA progression-free (HR 5 0.39, CI: 0.33 to 0.47, P , .001), clinical progression-free (HR 5 0.40, CI: 0.33 to 0.49, P , .001), and overall (HR 5 0.67, CI: 0.52 to 0.86, P 5 .002) survival. None of the planned subgroup analyses for heterogeneity, such as among those receiving early docetaxel, were significant after adjusting for multiple comparisons. Longer follow-up (beyond 3 years) is needed to ascertain the effects of early docetaxel therapy on OS. The estimated study completion date is September 2020.

The double-blind, multinational TITAN phase III RCT¹⁵ trial conducted at 260 sites in 23 countries randomly assigned 1,052 men with newly diagnosed or relapsed metastatic noncastrate prostate cancer to continuous ADT plus apalutamide (240 mg) or continuous ADT plus placebo, stratified by the Gleason score at diagnosis, geographic region, and previous treatment with docetaxel. At baseline, approximately 67% of men had a Gleason score \geq 7 at initial diagnosis and 62% and 64%, respectively, had HVD. Among the 10%-11% previously treated with docetaxel, 47% and 40%, respectively, were node stage N1 at diagnosis. Previous therapy for localized disease was received by 18% and 15% of men, respectively.

At the first planned interim analysis with a median follow-up of 22.7 months, ADT plus apalutamide was associated with significantly longer rPFS (HR 5 0.48, CI: 0.39 to 0.60, P , .001) and OS (HR 5 0.67, CI: 0.51 to 0.89, P 5 .005) compared with placebo plus ADT. The effect of ADT plus apalutamide on rPFS was consistently favorable and statistically significant for most of the subgroups, including disease volume, Gleason score, and metastasis stage (M0/ M1) at initial diagnosis, but not for previous docetaxel use which favored ADT plus apalutamide, but was not statistically significant. Longer follow-up is needed. Median time to subsequent administration of cytotoxic chemotherapy was also significantly longer for apalutamide plus ADT (HR 5 0.39, CI: 0.27 to 0.56, P , .001). The frequency of grade 3 or 4 events was similar between groups. Study crossover was permitted. The estimated study completion date is July 2021.

ADT plus enzalutamide should be offered to men with metastatic noncastrate prostate cancer, including those with de novo metastatic disease and those who have received prior local therapies, such as RP or RT for localized disease. Enzalutamide plus ADT has demonstrated survival benefits (PSA progression-free, clinical progression-free, and overall) when compared with ADT alone for men with metastatic noncastrate prostate cancer as a group per ENZAMET, including among men previously treated with docetaxel. It is currently unclear whether similar survival benefits accrue long term when compared with treatment with first-generation antiandrogens plus ADT as the final trial results for ENZAMET¹³ and ARCHES¹⁴ are not yet available. Discussions with patients should include the lack of data regarding long-term benefits and the cost of enzalutamide treatment compared with other second generation antiandrogens, such as abiraterone.

Based on the results of the TITAN trial,¹⁵ apalutamide plus ADT may also be offered to men with metastatic noncastrate prostate cancer, including both those with de novo metastatic disease and those who have received prior therapy, such as RP or RT for localized disease. Men previously treated with docetaxel appear to benefit, but the answer is not yet conclusive. Apalutamide was approved for use in the metastatic noncastrate prostate cancer population as of September 17, 2019. Discussions with patients should include the lack of long-term benefit data for men previously treated with docetaxel and the cost of apalutamide treatment.

Clinical Interpretation

Most trials of men with new or recurrent metastatic noncastrate prostate cancer include patients who have had prior local therapy (RT or RP), prior use of LHRH agonists or antagonists, and/or prior antiandrogens as long as such use has ceased for a prespecified period of time before random assignment. Such trials generally exclude men with any previous chemotherapy use. Per the ongoing ARCHES trial,¹⁴ there are significant benefits (reduced risk of progression or death) associated with the use of enzalutamide with ADT compared with placebo plus ADT, including for men with HVD versus LVD and those previously treated with docetaxel. Per the ENZAMET trial,¹³ in comparison to treatment with first-generation antiandrogens (bicalutamide, nilutamide, or flutamide) plus ADT, treatment with enzalutamide plus ADT provided significant benefits in terms of PSA PFS, clinical PFS, and OS. However, longer follow-up is needed to determine whether these benefits apply to the subgroup of men treated with early docetaxel. Similarly, the TITAN trial,¹⁵ which permitted crossover at the first interim analysis, showed both rPFS and OS benefits for apalutamide plus ADT compared with placebo plus ADT for the study population as a whole as well as for most subgroups, although longer follow-up is needed for those previously treated with docetaxel. However, apalutamide is now approved for use in the United States in the metastatic noncastrate prostate cancer population. Furthermore, patients and their partners should understand the potential side effects of docetaxel, abiraterone, enzalutamide, and apalutamide, each when used with ADT. Underlying comorbidities should also be taken into consideration.

Referenzen aus Leitlinien

1. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al: Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 25:1596-1605, 2007
2. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgensensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 22:2927-2941, 2004
3. Morris MJ, Rumble RB, Basch E, et al: Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 36:1521-1539, 2018
4. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, et al: Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 38:1963-1996, 2020
5. Eggener SE, Rumble RB, Armstrong AJ, et al: Molecular biomarkers in localized prostate cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 38:1474-1494, 2020
6. Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, et al: Bone health and bone-targeted therapies for prostate cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol* 38:1736-1743, 2020
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737-746, 2015
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387:1163-1177, 2016
9. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 36:1080-1087, 2018
10. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al: Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 30:1992-2003, 2019
11. 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
12. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377:338-351, 2017
13. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 381:121-131, 2019
14. 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
15. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 381:13-24, 2019

Lowrance W et al, 2020 [13].

American Urological Association (AUA), American Society for Radiation Oncology (ASTRO), Society of Urologic Oncology (SUO)

Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The management of advanced prostate cancer is rapidly evolving. Clinicians are challenged to remain up-to-date and informed with respect to a multitude of treatment options for patients with advanced prostate cancer. To assist in clinical decision-making, evidence-based guideline statements were developed to provide a rational basis for evidence-based treatment. This guideline covers advanced prostate cancer, including disease stages that

range from prostate-specific antigen (PSA) recurrence after exhaustion of local treatment options to widespread metastatic disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The systematic review utilized to inform this guideline was conducted by an independent methodological consultant. Determination of the guideline scope and review of the final systematic review to inform guideline statements was conducted in conjunction with the Advanced Prostate Cancer Panel.

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz -angegeben aber kann nicht geprüft werden;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext identifizierbar – Evidenztabelle nicht hinterlegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – keine Information.

Recherche/Suchzeitraum:

A research librarian conducted searches in Ovid MEDLINE (1998 to January Week 5 2019), Cochrane Central Register of Controlled Trials (through December 2018), and Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 through February 6, 2019). An updated search was conducted prior to publication through January 20, 2020. The methodology team supplemented searches of electronic databases with the studies included in the prior AUA review and by reviewing reference lists of relevant articles.

LoE & GoR

- Sonstig The AUA categorizes body of evidence strength as Grade A, Grade B, or Grade C.2 The AUA nomenclature system explicitly links statement type to body of evidence strength, level of certainty, magnitude of benefit or risk/burdens, and the Panel's judgment regarding the balance between benefits and risks/burdens (table 2).

Table 2. AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burden, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits = Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits = Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle Expert Opinion	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

e methodische Hinweise

- In der ungekürzten Leitlinie finden sich zusätzliche Informationen zur Bewertung (z. B. RoB, AMSTAR 2) und zum Entscheidungsprozess (www.auanet.org/guidelines).
- Forty-six studies were carried over from the prior AUA review. Dieser ‚prior review‘ ist leider nicht zitiert worden.

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben, können aber nicht überprüft werden

Empfehlungen

Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Treatment

14. Clinicians should offer ADT with either LHRH agonists or antagonists or surgical castration in patients with mHSPC. (**Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B**)

15. In patients with mHSPC, clinicians should offer continued ADT in combination with either androgen pathway directed therapy (abiraterone acetate plus prednisone, apalutamide, enzalutamide) or chemotherapy (docetaxel). (**Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A**)

Hintergrund:

The use of primary ADT for the management of mHSPC has been the SOC since its discovery by Huggins and colleagues in the 1940's.⁷⁸ Castrate levels of testosterone (<50ng/dL) may be achieved with LHRH analogues, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists or orchiectomy. These treatments are considered equivalent in cancer control, although they have never been compared in large RCTs. GnRH antagonists and orchiectomy as monotherapy have a rapid onset of action and avoid the 'testosterone flare' seen with LHRH analogues alone making them useful in situations needing rapid hormone ablation such as impending spinal cord compression.

mHSPC remains an incurable manifestation of the disease. While ADT, with or without nonsteroidal antiandrogens, has been the backbone of mHSPC treatment for many decades, ADT alone is no longer considered sufficient treatment for mHSPC. In just the past five years, multiple studies have shown that additional therapy significantly extends OS and PFS in mHSPC patients.

Docetaxel

In the phase III CHAARTED study,⁶⁷ 790 patients with mHSPC were equally randomly assigned to receive either ADT in combination with docetaxel for up to 6 cycles or ADT alone. At a median follow-up of 53.7 months, the median OS was 57.6 months for the chemohormonal therapy arm versus 47.2 months for ADT alone (HR=0.72; 95%CI 0.59 to 0.89; P=0.0018).

Similarly, in the STAMPEDE trial,¹⁰ ADT plus docetaxel significantly improved median OS compared with ADT alone. The study randomly assigned 2,962 men 2:1:1:1 to receive SOC defined as hormone therapy for at least 2 years, SOC plus zoledronic acid, SOC plus docetaxel, or SOC with zoledronic acid and docetaxel. Docetaxel was given for six 3-week cycles with prednisolone (10mg) daily. Patients were followed up 6-weekly to 6 months, 12-weekly to 2 years, 6-monthly to 5 years, then annually. At a median follow up of 43 months, median OS was 71 months for SOC compared to 81 months for SOC plus docetaxel (HR=0.78; 95%CI 0.66 to 0.93; p=0.006).

Abiraterone Acetate

In the double-blind, placebo-controlled, phase 3 LATITUDE trial,²⁸ 1,199 patients were randomly assigned to receive either ADT plus abiraterone acetate plus or ADT plus placebo. The median follow-up was 40 months. There were 184 deaths in the abiraterone acetate group compared with 262 in the ADT group (HR=0.63; 95% CI 0.52-0.76; p <0.001).

In the STAMPEDE trial,⁸⁰ 1,917 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive ADT alone or ADT plus abiraterone acetate and prednisolone. The median follow-up was 40 months. There were 184 deaths in the abiraterone acetate group compared with 262 in the ADT

group (HR= 0.63; 95%CI 0.52 to 0.76; P<0.001); the HR was 0.61 in those with metastatic disease.

Apalutamide

In the double-blind, phase 3 TITAN study,⁸² 525 patients were assigned to receive apalutamide (240mg daily) with ADT compared to 527 patients receiving placebo plus ADT. At a median of 22.7 months follow up, the percentage of patients with radiographic PFS at 24 months was 68.2% in the apalutamide group compared to 47.5% in the placebo group (HR= 0.48; 95%CI 0.39 to 0.60; P<0.001). OS at 24 months was greater with apalutamide compared to placebo (82.4% versus 73.5%; HR= 0.67; 95%CI 0.51 to 0.89; P=0.005).

Enzalutamide

In the open-label, randomized, phase 3 ENZAMET trial,⁸⁴ 1,125 men were randomized to receive testosterone suppression plus either open-label enzalutamide or a standard nonsteroidal antiandrogen therapy (bicalutamide, nilutamide, or flutamide—standard care). With a median follow up of 34 months, there were 102 deaths in the enzalutamide group compared to 143 deaths in the standard care group (HR= 0.67; 95%CI 0.52 to 0.86; P= 0.002). Kaplan-Meier estimates of OS at 3 years were 80% in the enzalutamide group and 72% in the standard care group.

In the double-blind, phase III ARCHES trial, Armstrong et al. randomly assigned 1,150 men with mHSPC in a 1:1 ratio to receive either enzalutamide or placebo. As of October 2018, the risk of radiographic PFS or death was significantly reduced with enzalutamide plus ADT versus placebo plus ADT (median not reached versus 19.0 months; HR= 0.39; 95%CI 0.30 to 0.50; P<.001).

In terms of intermittent ADT, SWOG 9346⁸⁵ evaluated intermittent ADT compared with continuous ADT and did not demonstrate non-inferiority in mHSPC. In fact, there was a non-significant benefit in OS with continuous ADT. Given all of the recent data suggesting that additional therapy (chemotherapy or androgen receptor-targeted therapy [ART]) added to continuous ADT significantly improves OS, the Panel generally advises against intermittent ADT in otherwise healthy patients with mHSPC.

16. In selected mHSPC patients with low-volume metastatic disease, clinicians may offer primary radiotherapy to the prostate in combination with ADT. **(Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade C)**

Hintergrund:

Two recent Phase III randomized trials examining ADT and prostate radiotherapy versus ADT alone in men with metastatic prostate cancer demonstrated no difference in OS. However, the subgroup analysis for the low-volume group in STAMPEDE Arm H revealed a survival benefit in patients with low-volume metastatic cancer.⁶⁴ Given this was a secondary analysis, and that few of the patients had received optimized systemic therapy, the Panel provides a conditional recommendation for ADT plus radiation as an option for patients with minimal metastatic disease willing to undergo the risks associated with local therapy.

The HORRAD trial reported on 432 patients randomized either to ADT alone or ADT with EBRT to the prostate.⁸⁶ Median PSA was 142ng/mL, and 67% of patients had more than 5 osseous metastases by conventional imaging. OS was not different (HR= 0.9; 95%; CI 0.7 to 1.14; p=0.4). In the STAMPEDE trial, 2,061 men with metastatic HSPC were randomized to ADT alone versus ADT plus prostate radiation given at moderate doses and with unconventional fractionation.⁶⁴ Radiotherapy improved failure-free survival (HR=0.76; 95%CI 0.68 to 0.84; p<0.0001), but not OS (HR=0.92; 95%CI 0.80 to 1.06; p=0.266) similar to HORRAD. An additional pre-specified analysis utilizing the CHARTED definition of low-

volume cancer encompassing 40% of the population was performed. Low-volume metastatic disease demonstrated a benefit to ADT plus radiation (HR= 0.68; 95% CI 0.52 to 0.90; p= 0,007).

Physicians have suggested these results point to the benefits of local therapy raising the question whether radical prostatectomy might have the same results. These trials are ongoing, and at present the use of surgery should be considered investigational and only conducted within the context of a trial. In the STAMPEDE trial,⁶⁴ no patients had concurrent abiraterone acetate, and only 18% had early docetaxel so no clear recommendation can be made about other drug combinations combined with prostate radiation in the metastatic setting.

17. Clinicians should not offer first generation antiandrogens (bicalutamide, flutamide, nilutamide) in combination with LHRH agonists in patients with mHSPC, except to block testosterone flare. **(Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A)**

Hintergrund:

With compelling level A evidence supporting the use of docetaxel, abiraterone acetate plus prednisone, apalutamide, or enzalutamide in combination with ADT in men with newly diagnosed mHSPC, the Panel believes that long-term use of first generation antiandrogens bicalutamide, flutamide, nilutamide in lieu of the above noted agents cannot be supported.

In the first week after LHRH agonists are administered, there is typically a surge in luteinizing hormone resulting in an increase in circulating testosterone. This may cause clinical “flares,” which may be associated with worsening of disease symptoms (e.g., bone pain, urinary tract obstruction) in approximately 10% of patients. This surge can be “blocked” by short term (i.e., 4 weeks or less) of a first-generation antiandrogen, although there is limited evidence of significant clinical utility.⁸⁷

18. Clinicians should not offer oral androgen pathway directed therapy (e.g., abiraterone acetate plus prednisone, apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide, flutamide, nilutamide) without ADT for patients with mHSPC. **(Expert Opinion)**

Hintergrund:

Non-steroidal antiandrogen therapy without ADT in advanced prostate cancer is not recommended. Evidence based on 11 studies encompassing 3,060 patients suggests that use of non-steroidal antiandrogens without ADT compared with medical or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer is less effective in terms of OS, clinical progression, treatment failure, and treatment discontinuation due to adverse events.⁸⁸

Literatur:

10. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387:1163.
28. Fizazi K, Tran N, Fein L et al: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:352.
64. Parker CC, James ND, Brawley CD et al: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392:2353.
82. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13.
83. Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787.
84. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121.

85. Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al: Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:1314.
86. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN et al: Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019; 75: 410.
87. OH WK, Landrum MB, Lamont, EB et al: does oral antiandrogen use before leuteinizing hormone-releasing hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer prevent clinical consequences of a testosterone flare? *Urology* 2010; 75: 643.
88. Kunath F, Grobe HR, Rucker G et al: Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2015; 116: 30.
89. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036.
90. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK et al: Combined androgen blockade in the management of advanced prostate cancer: a sensible or ostensible approach. *Int J Uro*. 2004;11:1092.
91. Beland G, Elhilali M, Fradet Y et al: A controlled trial of castration with and without nilutamide in metastatic prostatic carcinoma. *Cancer* 1990;66:1074.
92. Denis LJ, Carnelro de Moura JL, Bono A et al: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 1993;42:119.
93. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH et al: Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC data center. *Eur Urol* 1998;33:144.
94. Kaisary AV: Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex. *Prostate Suppl* 1994;5:27.
95. Tyrrell CJ, Iversen P, Tammela T et al: Tolerability, efficacy and pharmacokinetics of bicalutamide 300 mg, 450 mg or 600 mg as monotherapy for patients with locally advanced or metastatic prostate cancer, compared with castration. *BJU Int* 2006;98:563.
96. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P et al: A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33:447.
97. 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* 2019; 37: 2974.
98. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A et al: Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:194.

So AI et al., 2020 [20].

Canadian Urological Association (CUA)

Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer

Zielsetzung/Fragestellung

The Canadian Urologic Oncology Group (CUOG), in collaboration with the Canadian Urological Association (CUA) sought to provide management guidelines to optimize the treatment of mCNPC/mCSPC patients.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: expert panel comprised of urologists, medical oncologists, and radiation oncologists with significant experience managing mCNPC/mCSPC;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche beschrieben, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht dargelegt, nur genannt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt, nur genannt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert - unklar;

Recherche/Suchzeitraum:

- EmBASE and Medline databases
- between January 2000 and August 2019

LoE/ GoR

- WHO modified Oxford Center for Evidence-Based Medicine grading system.

Sonstige methodische Hinweise

- Diese Leitlinie entspricht überwiegend, aber nicht vollständig den Grundanforderungen für eine methodisch hochwertige Leitlinie.

Empfehlungen

Local therapy: Treatment of the primary cancer in mCNPC

- Patients with low-volume metastatic disease burden should be considered for external beam radiation to the prostate (Level of evidence 2, Strong recommendation).

Hintergrundinformationen:

Treatment of the primary PC has theoretical benefits, including reducing local side effects that may occur due to disease progression during mCRPC, as well as removing the cancer that could be source of cytokines and growth factors that may induce disease progression. Two recent, randomized trials assessed the impact of external beam radiation therapy (EBRT) in mCNPC.

The HORRAD trial randomized 432 men with mCNPC and PSA >20 ng/mL to receive EBRT of the prostate with ADT or ADT alone. The median PSA was 142 ng/ml and 67% of patients had more than five bone metastases. No significant difference was found in OS (hazard ratio [HR], 0.90; 95% confidence interval [CI] 0.70–1.14; p=0.4), but there was a benefit to median time to PSA progression in the radiotherapy group (15 vs. 12 m, crude HR 0.78; 95% CI 0.63–0.97; p=0.02). Subgroup analysis showed that mCNPC with <5 metastases (HR 0.90; 95% CI 0.70–1.14; p=NS) and no bony pain (HR 0.83; 95% CI 0.69–1.14; p=NS) appeared to have the most impact of EBRT.

The STAMPEDE trial, also known as MRC PR08, is a multi-arm, multi-stage (MAMS), randomized trial recruiting in the U.K. and Switzerland. It aims to evaluate multiple therapeutic strategies in the management of high-risk, locally advanced and mCNPC compared to standard of care (androgen deprivation only). In the EBRT component of the study, the trial randomized 2061 men with mCNPC to either EBRT and ADT or ADT alone.¹⁵ The median PSA was 97 ng/ mL; 819 (40%) men had low metastatic burden based on CHARTED criteria and 1664 (81%) had no pain.^{8,15} Subgroup analyses were prespecified for baseline metastatic burden (low vs. high).

Similar to the HORRAD trial, EBRT improved failure-free survival (FFS) (HR 0.76; 95% CI 0.68–0.84; $p < 0.0001$) but not OS (HR 0.92; 95% CI 0.80–1.06; $p = 0.266$). Subgroup analysis by metastatic burden showed FFS was improved in both low and high metastatic burden (low metastatic burden HR 0.59; 95% CI 0.49–0.72; $p < 0.0001$ and metastatic burden, interaction $p = 0.002$; high metastatic burden HR 0.88; 95% CI 0.77–1.01; $p = 0.059$). OS was improved in patients with low metastatic burden at baseline who were allocated EBRT (HR 0.68; 95% CI 0.52–0.90; $p = 0.007$), whereas in patients with a high metastatic burden, there was no impact on OS (HR 1.07; 95% CI 0.90–1.28; $p = 0.420$). Although both trials showed negative impact of EBRT in unselected men in mCNPC, both HORRAD and STAMPEDE reveal the benefits of local therapy in those with low-burden disease. A recent STOPCAP meta-analysis combining data from the trials confirm the benefits of EBRT in men with fewer than five bone metastases.¹⁶ This meta-analysis showed that there was 7% improvement in three-year survival in men with fewer than four bone metastases.

- Radical prostatectomy in mCNPC should only be performed in a clinical trial setting (**Expert opinion, Strong recommendation**).

Hintergrundinformationen:

Currently, there is limited evidence showing the benefit of radical prostatectomy in mCNPC. However, the results from HORRAD and STAMPEDE imply that there may also be certain men with mCNPC that may benefit from surgical extirpation. There are many clinical trials currently assessing this question, including TRoMBONE (Testing radical prostatectomy in men with PC and oligometastases to the bone: a randomized, controlled, feasibility trial),¹⁷ SWOG1802 (Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic PC; <https://www.swog.org/clinical-trials/s1802>), and G-RAMPP/AUO-AP-75/13 (Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with PC with limited bone metastases).¹⁸ Until the results of these trials clarify the impact of radical prostatectomy in mCNPC and, more importantly, which patients would benefit the most, surgery of the primary is not recommended in patients with metastatic PC.

Systemic therapies: Chemotherapy, abiraterone acetate, enzalutamide, and apalutamide

- Docetaxel (75 mg/m² every three weeks for six cycles) plus ADT is an option for men with mCNPC/mCSPC with good performance status and high-volume metastatic disease, defined as: presence of visceral metastases, or four or more bone lesions with at least one beyond the vertebral bodies and pelvis (Level 1, Strong recommendation).
- Docetaxel plus ADT may also be an option in patients with mCNPC/mCSPC with good performance status with low-volume disease (Level 2, Weak recommendation).
- “High risk” mCNPC/mCSPC patients (defined as at least two of: Gleason score of 8–10, visceral metastases, and three or more bone metastases) with good performance status can also be considered for docetaxel chemotherapy (Level 1, Strong recommendation).

Hintergrundinformationen

[...] Three different, large, randomized trials assessed the impact of introducing docetaxel in mCNPC/mCSPC: CHAARTED, STAMPEDE, and GETUG-AFU 15.^{8,20,21} The CHAARTED trial randomized 790 with mCNPC/mCSPC patients to ADT plus docetaxel (75 mg/m² every three weeks for six cycles) or ADT alone.⁸ Within this trial, 35% (277 patients) had low-volume metastases and 65% (513 patients) had high-volume metastases (high-volume of metastases was defined by the presence of visceral

metastases or four or more bone lesions with at least one beyond the vertebral bodies and pelvis). Overall, the median OS was 13.6 months longer with ADT plus docetaxel than with ADT alone (57.6 vs. 44.0 months; HR 0.61; 95% CI 0.47–0.80; $p < 0.001$). Subgroup analysis showed that OS benefits of combination were maintained in the high-volume mCNPC/mCSPC ($n=513$; HR 0.63; 95% CI 0.50–0.79; $p < 0.001$), whereas survival benefits were lost in low-volume disease ($n=277$; HR 1.04; 95% CI 0.70–1.55; $p=0.86$).²² The GETUG-AFU15 trial randomized 385 mCNPC/ mCSPC patients to receive ADT plus docetaxel or ADT alone.²¹ Although the dosage of docetaxel was the same as in CHAARTED, patients were allowed to receive up to nine cycles compared to the six cycles in CHAARTED. There was no survival difference between the groups (58.9 months in the combined group vs. 54.2 months in the ADT alone group; HR 1.01; 95% CI 0.75–1.36). The differences in the outcomes of the two studies is likely due to the differences in the burden of disease in the two studies. Although 65% of patients in CHAARTED had high-volume metastases, less than 25% of the patients had low-volume disease. An unplanned posthoc analysis of the high-volume cohort of GETUG-AFU¹⁵ showed a non-significant trend toward improved OS in this cohort (39.8 vs. 35.1 months; HR 0.78; 95% CI 0.56–1.09).²³ A recent pooled analysis of both studies confirm the benefit of combined docetaxel and ADT in high-volume disease and lack of benefit on low-volume metastatic burden.²⁴ The third trial to assess the impact of docetaxel in mCNPC/ mCSPC was the docetaxel component of the STAMPEDE trial.²⁰ Unlike the CHAARTED and GETUG-AFU¹⁵ trials, patients with high-risk, non-metastatic PC were included. Eligible patients included: newly diagnosed metastatic, node-positive, or high-risk locally advanced (with high-risk features defined as at least two of: T3/4, Gleason score of 8–10, and PSA ≥ 40 ng/mL); or previously treated with radical surgery and/or radiotherapy with high-risk features. Of the 2962 patients randomized, 1817 (61%) men had bony metastases and 592 patients received only ADT and six cycles of docetaxel (75 mg/m² every three weeks for six cycles). The combination of ADT and docetaxel had a survival advantage compared to ADT alone (HR 0.78; 95% CI 0.66–0.93; $p=0.006$). Although patients were not classified having high- or low-volume metastases, only patients with metastatic disease had evidence of benefit with ADT and docetaxel (HR 0.76; 95% CI 0.62–0.92; $p=0.005$).

A recent post-hoc, non-prespecified analysis of STAMPEDE was published.²⁵ Metastatic burden was assessable in only 76% of patients for the analysis (830 of 1086 patients) and 362 (44%) had low and 468 (56%) high metastatic burden. Although OS was neither statistically significant in low-burden nor in high-burden disease (HR 0.76; 95% CI 0.54–1.07; $p=0.107$ vs. HR 0.81; 95% CI 0.64–1.02; $p=0.064$), the authors found no evidence of heterogeneity of docetaxel effect between metastatic burden subgroups (interaction $p=0.827$). The authors concluded that upfront docetaxel is considered for mCNPC/mCSPC patients regardless of metastatic burden. This retrospective analysis contradicts the results of CHAARTED, but the authors point out that this may be due to the larger number of de novo mCNPC/mCSPC ($n=362$) in the low-burden group compared to the low-burden group in the CHAARTED trial ($n < 160$). A recent meta-analysis of CHAARTED, GETUG-AFU¹⁵, and STAMPEDE confirms the benefit of addition of docetaxel to ADT in mCNPC/mCSPC (HR 0.77; 95% CI 0.68–0.87; $p < 0.0001$). The authors of the meta-analysis show that this translates to an absolute improvement in four-year survival of 9%.

- Abiraterone acetate (1000 mg daily) with prednisone (5 mg daily) plus ADT is an option for mCNPC patients with at least two of the three: Gleason score of ≥ 8 , presence of three or more lesions on bone scan, or presence of measurable visceral metastasis (Level of evidence 1, Strong recommendation).

- Abiraterone acetate (1000 mg daily) with prednisone (5 mg daily) plus ADT may be considered for patients with low volume mCNPC (Level of evidence 3, Weak recommendation).

Hintergrundinformationen

Abiraterone acetate is a prodrug of abiraterone, which is a CYP17A1 inhibitor; CYP17A1 is expressed in and is required for androgen biosynthesis. Abiraterone acetate, when combined with prednisone, was initially shown to improve survival in mCRPC, both prior to and after docetaxel treatment.^{26,27} Two trials, LATITUDE and STAMPEDE, assessed the impact of abiraterone in mCNPC/mCSPC.^{9,28,29} In the LATITUDE trial, 1199 patients were randomly assigned to either the abiraterone acetate (1000 mg) plus prednisone (5 mg) once daily orally. Eligible patients included mCNPC with at least two of three high-risk features (Gleason score of ≥ 8 , presence of three or more lesions on bone scan, or presence of measurable visceral metastasis except lymph node metastasis). Updated OS data with median follow-up of 51.8 months showed that OS was significantly longer in the abiraterone acetate plus prednisone group (median 53.3 months [95% CI 48.2–not reached]) than in the placebo group (median 36.5 months [95% CI 33.5–40.0]), with a HR of 0.66 (95% CI 0.56–0.78; $p < 0.0001$). A post-hoc, exploratory analysis of the impact of disease burden showed that OS was improved only in high-volume disease ($n=487$ in the abiraterone acetate plus prednisone and ADT, and 468 in the ADT only group; HR 0.62; 95% CI 0.52–0.74; $p < 0.0001$); however, only few patients had low-volume disease in this study ($n=110$ in the abiraterone acetate plus prednisone and ADT, and $n=133$ in the ADT only group; HR 0.72; 95% CI 0.47–1.10; $p=0.1242$). In the abiraterone component of the STAMPEDE trial, the efficacy of abiraterone acetate and prednisolone was assessed in men with mCNPC.²⁸ In this study, 1917 mCNPC patients were enrolled with: newly diagnosed and metastatic, node-positive, or high-risk, locally advanced (with at least two of following: cT3 or cT4, a Gleason score of 8–10, or PSA level ≥ 40 ng/mL), or disease that was previously treated with radical surgery or radiotherapy and was now relapsing with high-risk features (PSA > 4 ng/mL with a doubling time of < 6 months, a PSA level > 20 ng/mL, nodal or metastatic relapse). Men were randomized to receive abiraterone acetate (1000 mg daily) plus prednisolone (5 mg) plus ADT or ADT alone; 52% of the patients had metastatic disease, 20% had node-positive or node-indeterminate non-metastatic disease, and 28% had node-negative, nonmetastatic disease; 95% had newly diagnosed disease. In a subgroup analysis, the OS benefit was seen in PC patients with metastatic disease (HR 0.61; 95% CI 0.49–0.75) but not those with non-metastatic, high-risk patients (HR 0.75; 95% CI 0.48–1.18).²⁸ The impact of volume tumor burden was not reported.

In a recent, unplanned, post-hoc analysis of 759 evaluable patients with bone metastases in the above STAMPEDE trial, patients were reclassified using CHAARTED “high- or low-volume” criterion or LATITUDE “high- or low-risk” criterion.³⁰ Men with mCNPC had OS benefit with the addition of abiraterone acetate and prednisone to ADT irrespective of risk stratification for “risk” or “volume.” Using CHAARTED criteria, low-volume HR was 0.66 (95% CI 0.44–0.98) and high-volume HR was 0.54 (95% CI 0.41–0.70); using the LATITUDE criteria, low-risk HR was 0.64 (95% CI 0.42–0.97) and high-risk HR was 0.60 (95% CI 0.46–0.78). Although these results are intriguing, the retrospective nature of the reclassification of risk and tumor volume is a significant limitation and, thus, the results can only be considered hypothesis-generating.

- Enzalutamide (160 mg/day) is a treatment option for mCNPC/mCSPC regardless of volume of disease (Level of evidence 1, Strong recommendation).
- Enzalutamide should not be used in combination (concurrent use) with docetaxel to treat mCNPC/mCSPC (Level of evidence 2, Strong recommendation).

- Enzalutamide may be considered in mCSPC patients previously treated with docetaxel chemotherapy (sequential use) (Level of evidence 1, Weak recommendation).

Hintergrundinformationen

Enzalutamide binds to the androgen receptor (AR) and inhibits the AR nuclear translocation and interaction with DNA. Suppression of the AR with enzalutamide was initially shown to improve survival in docetaxel-naïve or treated mCRPC.^{31,32} Two recent studies assessed the role of enzalutamide in mCNPC: ARCHES and ENZAMET.^{33,34} The ARCHES trial randomized 1150 mCNPC/mCSPC patients to either enzalutamide (160 mg/day) plus ADT or placebo plus ADT. The primary endpoint was radiological progression-free survival (rPFS), defined as the time from randomization to the first objective evidence of radiographic disease progression or death. The combination of enzalutamide plus ADT improved rPFS compared to placebo-ADT (HR 0.39; 95% CI 0.30–0.50; $p=0.001$; median not reached vs. 19.0 months). Due to the immaturity of the study and the median duration of OS, median OS was not reached in either arm and no survival differences were observed between the two arms. Prior docetaxel of up to six cycles was allowed, and 18% (205) men received at least one dose of docetaxel prior to randomization; subgroup analysis showed that rPFS benefit was seen in both chemotherapy-treated and chemotherapy-naïve patients. As well, although 35% (405 patients) of men were low-volume based on CHAARTED criteria, benefit in rPFS with enzalutamide-treated patients was seen regardless of volume of disease.

ENZAMET was an open-label clinical trial that randomized 1125 men with mCNPC/mCSPC to receive ADT and enzalutamide daily (160 mg) or a non-steroidal antiandrogen (NSAA: bicalutamide, nilutamide, or flutamide), with a primary endpoint of OS. There was an OS benefit in the enzalutamide plus ADT arm compared to NSAA (HR 0.67; 95% CI 0.52–0.86; $p=0.002$). Kaplan-Meier estimates of OS at three years were 80% in the enzalutamide group and 72% in the NSAA arm. Unlike ARCHES, concurrent use of docetaxel was allowed and the decision to treat with chemotherapy was at the discretion of the investigator. Use of chemotherapy was well-balanced between the two arms (45% of those receiving enzalutamide and 44% of those receiving a NSAA planned for early docetaxel use). In a subgroup analysis, the benefits of enzalutamide on OS appeared only in the group without planned early docetaxel use (concurrent docetaxel: HR 0.9; 95% CI 0.62–1.31; no concurrent docetaxel: HR 0.8; 95% CI 0.59–1.07). Although the authors state that the study is underpowered and data is too immature to specifically answer whether combination docetaxel and enzalutamide is beneficial in mCNPC/mCSPC, these results demonstrate that this combination should not be used until further evidence is shown for its benefits.

- Apalutamide (240 mg) is a treatment option for men with mCNPC/mCSPC regardless of volume of disease (Level of evidence 1, Strong recommendation).

Hintergrundinformationen

Apalutamide inhibits the AR by preventing its nuclear translocation and DNA binding. The first large, randomized clinical trial assessing apalutamide in mCNPC/mCSPC was the TITAN trial, which randomized 1052 men with mCNPC/ mCSPC (any) to receive apalutamide (240 mg once daily) plus ADT or ADT alone. As well, 10.7% received previous docetaxel therapy and 37.3% had low-volume disease. With a median of 22.7 months of followup, rPFS at 24 months was 68.2% in the apalutamide group and 47.5% in the placebo group (HR 0.48; 95% CI 0.39–0.60; $p<0.001$). Benefit with apalutamide in rPFS was seen regardless of prior chemotherapy use or disease burden. OS at 24 months was also greater with apalutamide than with placebo (82.4% in the apalutamide group vs. 73.5% in the placebo group; HR 0.67; 95% CI 0.51–0.89; $p=0.005$).³⁵ Benefit with apalutamide in OS was seen regardless of disease burden.

Referenzen

1. Committee CCSA. Canadian Cancer Statistics 2018. Canadian Cancer Society. 2019.
2. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: Identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64059-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64059-1)
3. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, et al. Prognostic factors for survival in non-castrate metastatic prostate cancer: Validation of the Glass model and development of a novel simplified prognostic model. *Eur Urol* 2015;68:196-204. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.022>
4. Frees S, Akamatsu S, Bidnur S, et al. The impact of time to metastasis on overall survival in patients with prostate cancer. *World J Urol* 2018;36:1039-46. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2236-4>
5. Mosillo C, Iacovelli R, Ciccarese C, et al. De novo metastatic castration sensitive prostate cancer: State of art and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2018;70:67-74. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.005>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
7. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1589 patients. *Hum Pathol* 2000;31:578-83. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698>
8. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>
9. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8)
10. Iacovelli R, Ciccarese C, Schinzari G, et al. Going towards a precise definition of the therapeutic management of de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer patients: How prognostic classification impact treatment decisions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:83-6. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.005>
11. Nair B, Wilt T, MacDonald R, et al. Early vs. deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD003506.
12. Kunath F, Goebell PJ, Wullich B, et al. Timing of androgen deprivation monotherapy and combined treatments in castration-sensitive and castration-resistant prostate cancer: A narrative review. *World J Urol* 2019. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02704-y>
13. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent vs. continuous androgen deprivation: A systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31:2029-36. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5492>
14. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Translat Med* 2014;6:237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
15. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3)
16. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76:115-24. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003>
17. Sooriakumaran P. Testing radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone: A randomized, controlled feasibility trial. *BJU Int* 2017;120:E8-E20. <https://doi.org/10.1111/bju.13925>
18. Rexer H. [Metastatic, hormone-naive prostate cancer interventional study: Multicenter, prospective, randomized study to evaluate the effect of standard drug therapy with or without radical prostatectomy in patients with limited bone metastasized prostate cancer (G-RAMPP - the AUO AP 75/13 study)]. *Urologe A* 2015;54:1613-6. <https://doi.org/10.1007/s00120-015-4020-z>
19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
20. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line longterm hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
21. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-58. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0)

22. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase 3 E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>
23. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel vs. ADT alone in metastatic non-castrate prostate cancer: Impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-62. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.005>
24. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of metastatic castrate-naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: Further analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018;73:847-55. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.001>
25. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396>
26. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
27. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
28. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900>
29. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
30. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in "high-" and "low-risk" metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Eur Urol* 2019;76:719-28. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006>
31. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>
32. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
33. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>
34. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, phase 3 study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;JCO1900799. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>
35. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>
36. Eriksson S, Eriksson A, Stege R, et al. Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int* 1995;57:97-9. <https://doi.org/10.1007/BF00298427>
37. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008- <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95>
38. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416-24. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00006>
39. Egerdie B, Saad F. Bone health in the prostate cancer patient receiving androgen-deprivation therapy: A review of present and future management options. *Can Urol Assoc J* 2010;4:129-35. <https://doi.org/10.5489/cuaj.811>
40. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>
41. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomized FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-23. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
42. Bai H, Jing D, Guo A, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women. *J Int Med Res* 2013;41:697-704. <https://doi.org/10.1177/0300060513480917>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [16].

NICE

Prostate cancer: diagnosis and management.

[B] Evidence review for docetaxel in people with hormone sensitive prostate cancer.

NICE guideline NG131. Evidence review

Zielsetzung/Fragestellung

- What is the most clinically- and cost-effective scheduling of docetaxel added to standard treatment for the treatment of hormone-sensitive locally-advanced prostate cancer?
- What is the most clinically- and cost-effective scheduling of docetaxel added to standard treatment for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- transparentes Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Last updated 15 December 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Source searched for this review question: Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR (Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (Wiley), Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE (Wiley), Health Technology Assessment Database – HTA (Wiley), EMBASE (Ovid), MEDLINE (Ovid), MEDLINE In-Process (Ovid), PubMed (NLM)
- The clinical searches were conducted in October 2017

LoE/ GoR

- Keine Angaben
- *Anmerkung FBMEd:* NICE verzichtet in der Regel auf die Auszeichnung der Stärke der Empfehlung, sondern realisiert das über die Formulierung (Wording):
 - must/must not
 - should/should not
 - could/could not
 - For recommendations on interventions that should be used (strong) use direct instructions rather than using the word „should“. Use verbs such as „offer“, „refer“, „advise“, and „discuss“

Sonstige methodische Hinweise

- This review was conducted as part of a larger update of the NICE Prostate Cancer guideline (CG175).
- Quality assessment: RoB und CASP
- GRADE was used to assess the quality of evidence for the selected outcomes as specified in 'Developing NICE guidelines: the manual (2014)'.
• Die nachfolgend dargestellten Empfehlungen zur Behandlung der metastasierten Prostatakarzinoms entstammen der Online-Publikation der NICE-Leitlinie. Die Hintergrundinformationen (Review) adressieren ausschließlich das metastatisierte hormonsensitive Prostatakarzinom und gehören zur Empfehlung 1.5.6.

- Die Informationen zur Methodik beziehen sich ausschließlich auf das Review zum metastatisierten hormonsensitiven Prostatakarzinom.

Empfehlungen

1.5 Metastatic prostate cancer

Treatment

1.5.6 Offer docetaxel chemotherapy to people with newly diagnosed metastatic prostate cancer[1] who do not have significant comorbidities as follows:

- start treatment within 12 weeks of starting androgen deprivation therapy and
- use six 3-weekly cycles at a dose of 75 mg/m² (with or without daily prednisolone). [2019]

To find out why the committee made the 2019 recommendation on docetaxel chemotherapy and how they might affect practice, see rationale and impact.

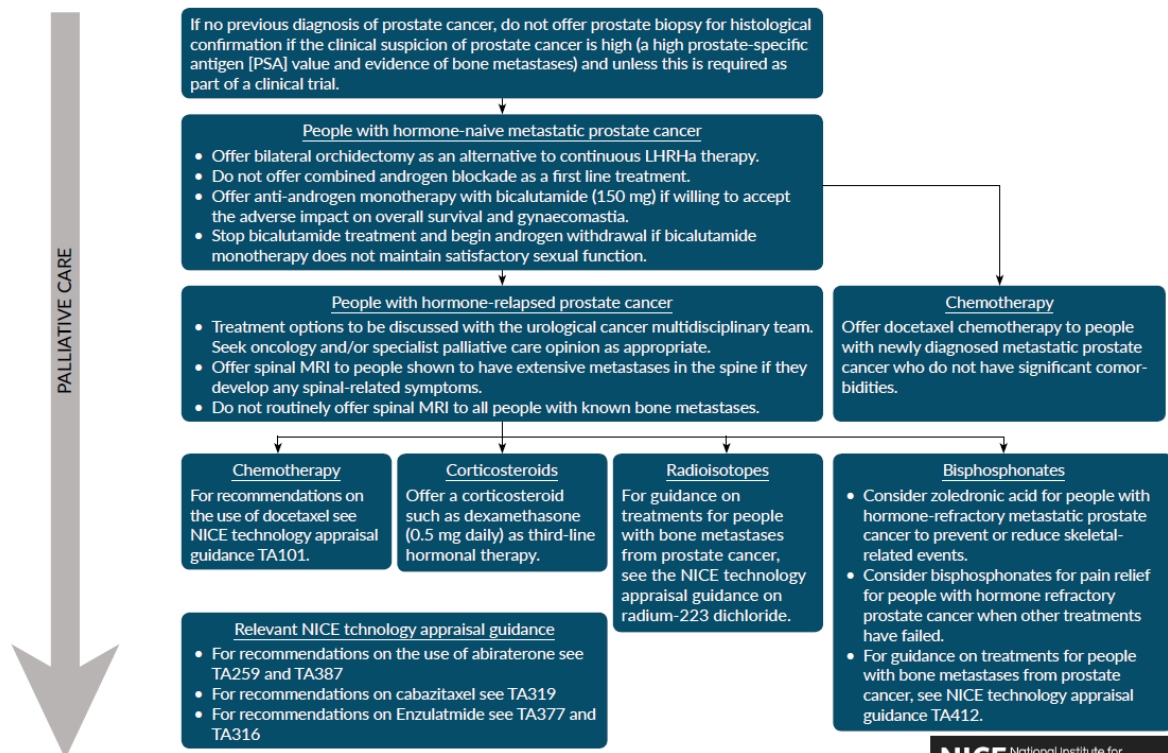
1.5.7 Offer bilateral orchidectomy to all people with metastatic prostate cancer as an alternative to continuous luteinising hormone-releasing hormone agonist therapy. [2008]

1.5.8 Do not offer combined androgen blockade as a first-line treatment for people with metastatic prostate cancer. [2008]

1.5.9 For people with metastatic prostate cancer who are willing to accept the adverse impact on overall survival and gynaecomastia with the aim of retaining sexual function, offer anti-androgen monotherapy with bicalutamide[6] (150 mg). [2008]

1.5.10 Begin androgen deprivation therapy and stop bicalutamide treatment in people with metastatic prostate cancer who are taking bicalutamide monotherapy and who do not maintain satisfactory sexual function. [2008]

Metastatic prostate cancer



Hintergrundinformation:

Hormone-sensitive metastatic prostate cancer

Three randomised controlled trials were included in this review. All three unique studies were directly applicable as they adhered to the protocol.

Table 3: Docetaxel doses used in the studies

Study (location)	Study arms (total sample size)	Doses
STAMPEDE James 2016 (United Kingdom)	ADT (plus radiotherapy) versus ADT plus docetaxel	75mg/m ² every 3 weeks for 6 cycles with 10mg of prednisolone daily and standard premedication before each injection
STAMPEDE James 2016 (United Kingdom)	ADT plus zoledronic acid versus ADT plus zoledronic acid plus docetaxel	75mg/m ² of docetaxel every 3 weeks for 6 cycles with 10mg of prednisolone daily and standard premedication before each injection 4mg of zoledronic acid every 3-4 weeks for 2 years
GETUG-15 Gravis 2013 (France)	ADT alone versus ADT plus docetaxel	75mg/m ² of intravenous docetaxel in a 250cm ³ 5% glucose solution in the course of 1h on the first of each 21 day cycle for up to 9 cycles. Premedication with corticosteroid (8mg dexamethasone or equivalent) given orally in the evening before the infusion of docetaxel on the day of docetaxel infusion and on the next day.
CHAARTED Sweeney 2015 (USA)	ADT (luteinizing hormone-releasing hormone agonist or luteinizing hormone-releasing hormone antagonist or surgical castration) versus ADT plus docetaxel	75mg/m ² of docetaxel every 3 weeks for 6 cycles, with 8mg of oral dexamethasone at 12 hours, 3 hours and 1 hour before docetaxel infusion. Daily prednisolone was not required.

Outcomes and sample sizes

The reported outcomes where data was extractable were

- Overall survival
- Clinical progression-free survival defined as failure-free survival expressed as time from randomisation to first evidence of at least one of:- biochemical failure (defined as a rise of 50% above the within-24-week nadir and above 4ng/ml confirmed by rest or treatment), progression either locally, in lymph nodes, or in distant metastases or death from cancer (STAMPEDE James et al. 2016)
- Biochemical progression free survival.
- Prostate cancer-specific survival
- Quality of life

The sample sizes ranged from 385 to 1,776 participants across the studies

Adverse outcomes were only reported for the treatment arm, therefore analysis could not be carried out. An adverse outcome table is included in appendix E.

Appendix E – Clinical evidence tables

Hormone-sensitive metastatic prostate cancer

Short Title	Title	New column	New column
Gravis (2013)	Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial	<p>Study type Randomised controlled trial</p> <p>Associated studies Gravis G, Boher J M, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero J M, Culine S, Mourey L, Beuzeboc P, Habibian M, Oudard S, and Fizazi K (2016) Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. <i>European Urology</i> 70(2), 256-262</p> <p>Study details Study location 29 Centres in France and 1 centre in Belgium Study setting Hospital Study dates</p>	<p>Random sequence generation Low risk of bias Randomisation was done by a clinical research organisation and was centralised nationally.</p> <p>Allocation concealment High risk of bias Patients, physicians, and data analysts were not masked to treatment allocation</p> <p>Blinding of participants and personnel High risk of bias Open label study</p> <p>Blinding of outcome assessment High risk of bias Open label study</p> <p>Incomplete outcome data Low risk of bias</p>

Short Title	Title	New column	New column
		<p>Oct 18, 2004, and Dec 31, 2008 Duration of follow-up Median follow-up 6 years, 11 months Sources of funding French Health Ministry and Institut National du Cancer (PHRC), Sanofi -Aventis, AstraZeneca, and Amgen</p> <p>Inclusion criteria Aged more than 18 years Histologically confirmed adenocarcinoma and radiologically proved metastases Karnofsky score of at least 70%; A life expectancy of at least 3 months Adequate hepatic, haematological and renal function</p> <p>Exclusion criteria Previous chemotherapy for metastatic disease severe cardiac disease Had surgical castration before metastatic disease occurred had peripheral neuropathy (at least grade 2) A history of another cancer in the past 5 years</p> <p>Sample characteristics Sample size 385 patients Split between study groups %female all male - prostate cancer Mean age (SD) ADT plus docetaxel - 63(57-68) ADT alone - 64(58-70)</p> <p>Interventions ADT and Docetaxel patients received 75 mg/m² intravenous docetaxel in a 250 cm³ 5% glucose solution in the course of 1 h on the</p>	<p>none identified</p> <p>Selective reporting Low risk of bias none identified</p> <p>Overall risk of bias Moderate Patients, physicians, and data analysts were not masked to treatment allocation. the study was an open label study, however as the primary outcomes are subjective the study was rated as moderate risk of bias</p> <p>Directness Directly applicable</p>

Short Title	Title	New column	New column
		<p>first day of each 21-day cycle. Treatment with docetaxel continued for up to nine cycles on the basis of the median exposure reported in the TAX 327 trial, ADT alone</p> <p>Outcome measure(s) Overall survival Clinical progression-free survival; cPFS biochemical progression-free survival; bPFS</p>	
James (2016)	Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial	<p>Study type Randomised controlled trial</p> <p>Study details Study setting Hospital</p> <p>Study dates October 2005 and March 2013 Duration of follow-up 6 weekly to 6 months, 12 weekly to 2 years, 6 monthly to 5 years then annually (Median follow up – 3 years, 6 months)</p> <p>Sources of funding Cancer Research Uk, MedicalResearch Council, Novartis, Sanofi-Aventis, Pfizer, Janssen, Astellas, NIHR Clinical Research Network, Swiss Group for Clinical Cancer Research</p> <p>Inclusion criteria Newly diagnosed with prostate cancer- as metastatic, node positive or high-risk locally advanced (with at least two of T3/4, Gleason score of 8-10, and prostate-specific >/= 40ng/ml) Or previously treated with radical surgery, radiotherapy or both and relapsing with high-risk features</p>	<p>Random sequence generation Low risk of bias Patients were randomised centrally using a computerised algorithm, developed and maintained by the trials unit.</p> <p>Allocation concealment High risk of bias Authors state "...Masking to treatment allocation was considered impracticable and of limited value given the primary outcome measure"</p> <p>Blinding of participants and personnel High risk of bias As above</p> <p>Blinding of outcome assessment Low risk of bias Authors state "Cause of death was determined by masked central review..."</p> <p>Incomplete outcome data Low risk of bias None identified</p>

Short Title	Title	New column	New column
		<p>No age restrictions</p> <p>Exclusion criteria severe cardiac disease</p> <p>Sample characteristics Sample size 1776 patients Split between study groups Mean age (SD) Median age (range) = 65 years (40-84)</p> <p>Interventions Docetaxel and standard of care 75mg/m² was given for six 3-weekly cycles with 10mg of prednisolone daily and standard premedication before each injection. Standard of care Hormone therapy for at least 2 years with gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists or only between 2006 and 2011 for patients with non-metastatic disease, oral anti-androgens alone. Radiotherapy was encouraged for patients with N0M0 disease until November 2011.</p> <p>Outcome measure(s) Overall survival Failure-free survival Time from randomisation to 1st evidence of at least one of the following - biochemical failure, progression either locally, in lymph nodes or in distant metastases or death from prostate cancer</p>	<p>Selective reporting Low risk of bias None identified</p> <p>Other sources of bias Unclear risk of bias the exclusion criteria mentioned that participants had to be newly diagnosed with prostate cancer, 6% of participants had recurrent Prostate cancer</p> <p>Overall risk of bias Moderate No details were provided on sequence generation and blinding, however as the primary outcomes are subjective the study was rated as moderate risk of bias</p> <p>Directness Directly applicable</p>
Sweeney (2015)	Chemohormonal therapy in metastatic	<p>Study type Randomised controlled trial</p>	<p>Random sequence generation High risk of bias The study was randomised however no details</p>

Short Title	Title	New column	New column
	hormone-sensitive prostate cancer	<p>Study details Study location</p> <p>Study setting Hospitals</p> <p>Study dates July, 2006– November, 2012</p> <p>Duration of follow up Median follow-up 2 years, 5 months</p> <p>Sources of funding National cancer institut, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services and by grants from the Public health services, Sanofi provided the docetaxel and grant to ECOG-ACRIN</p> <p>Inclusion criteria Pathological disease of prostate cancer or dora clinical scenario consistent with prostate cancer elevated PSA Radiologic evidence of metastatic disease ECOG performance score of 0, 1, 2 Planned use of combined androgen blockade for more than 30 days or agents approved for prevention of skeletal related events in castration disease (zoledronic acid or denosumab)</p> <p>Exclusion criteria None reported</p> <p>Sample characteristics Sample size 790 patients Split between study groups Mean age (SD) Not provided - median (range) =64years (36-91)</p>	<p>provided on random sequence generation</p> <p>Allocation concealment Unclear risk of bias no details provided</p> <p>Blinding of participants and personnel Unclear risk of bias No details provided</p> <p>Blinding of outcome assessment Unclear risk of bias no details provided</p> <p>Incomplete outcome data Low risk of bias none identified</p> <p>Selective reporting Low risk of bias none identified</p> <p>Other sources of bias Low risk of bias none identified</p> <p>Overall risk of bias Moderate No details were provided on sequence generation and blinding, however as the primary outcomes are subjective the study was rated as moderate risk of bias</p> <p>Directness Directly applicable</p>

Short Title	Title	New column	New column
		Interventions ADT and Docetaxel 75mg/m ² every 3 weeks for 6 cycles ADT alone	
		Outcome measure(s) Overall survival Clinical progression-free survival; cPFS Time to castration-resistant prostate cancer	

Table 9: Adverse events - Metastatic prostate cancer

Study	Authors description of adverse events	Number (%)
CHAARTED Sweeney 2016	Only docetaxel group was reported - 1 patient had a grade 5 adverse event. 111 patients had grade 3-4 adverse events. The most frequent adverse events were neutropenia (12.1%), febrile neutropenia (6.1%) and fatigue 4.1%	111/390 (28%)
GETUG-15 Gravis 2013	2 patients had grade 5 adverse events. It is unclear how many patients had at least one grade 3-4 adverse event. The most frequent adverse events at grade 3-5 were neutropenia (32%), febrile neutropenia (7%), erectile dysfunction (8%) and decreased libido (6%)	
STAMPEDE James 2016 (also applies to the locally advanced prostate cancer)	5 patients had grade 5 adverse events and 298 patients had grade 3-5 adverse events in the group that received docetaxel treatment. The most frequent adverse events were endocrine disorder (10% of the intervention group), febrile neutropenia (15% of the intervention group) and neutropenia (12% of the intervention group)	

Quality assessment of clinical studies included in the evidence review

Appendix G – GRADE tables

Hormone-sensitive metastatic prostate cancer

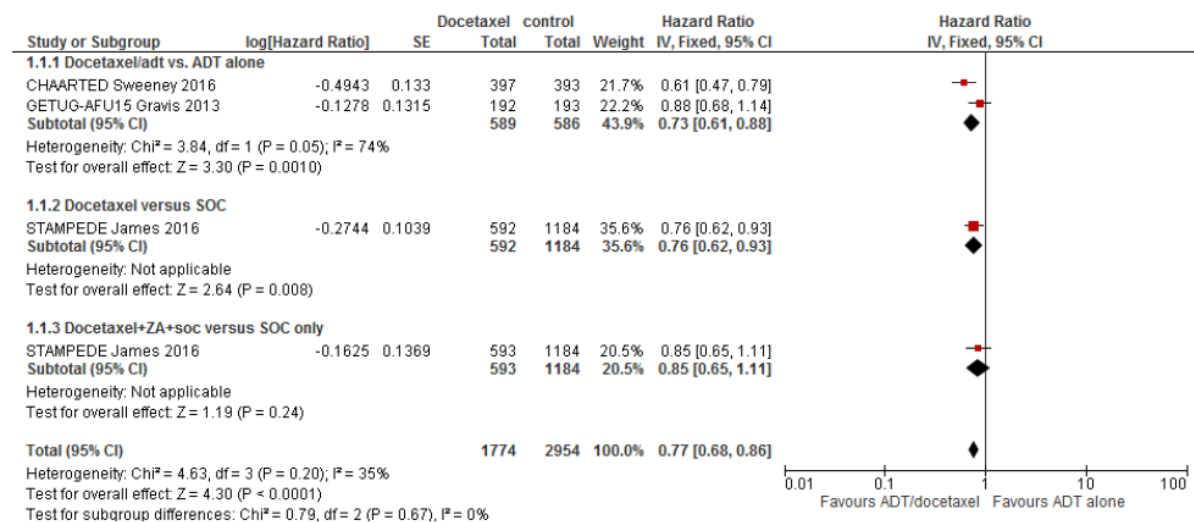
Docetaxel (combined with ADT) versus Standard of Care (hormone therapy or ADT)

No. of studies	Study design	Sample size	Effect size (95% CI)	Absolute risk: control	Absolute risk: intervention (95% CI)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Quality
Overall survival – HR <1 favours docetaxel group										
3 studies GETUG-AFU15 Gravis 2013, CHAARTED Sweeney 2015, STAMPEDE James 2016	RCTs	2617	HR 0.77 (0.68, 0.86)	-	-	Not serious	Not Serious	Not serious	Not serious	High
Subgroup Analysis -										
• Overall survival by dose 75mg/m ² of Docetaxel delivered every 3 weeks for 6 cycles– HR <1 favours docetaxel group										
2 Studies STAMPEDE James 2016, CHAARTED Sweeney 2015	RCTs	2233	HR 0.74 (0.64, 0.84)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	High
• Overall survival by dose 75mg/m ² of Docetaxel delivered every 3 weeks for 9 cycles – HR <1 favours docetaxel group										
1 Study GETUG-AFU15 Gravis 2013	RCT	385	HR 0.88 (0.68, 1.14)	-	-	Not serious	N/A	Not serious	Serious ¹	Moderate
• Overall survival – high volume disease - HR <1 favours docetaxel group										
2 Studies	RCTs	183	HR 0.67 (0.54, 0.83)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	High

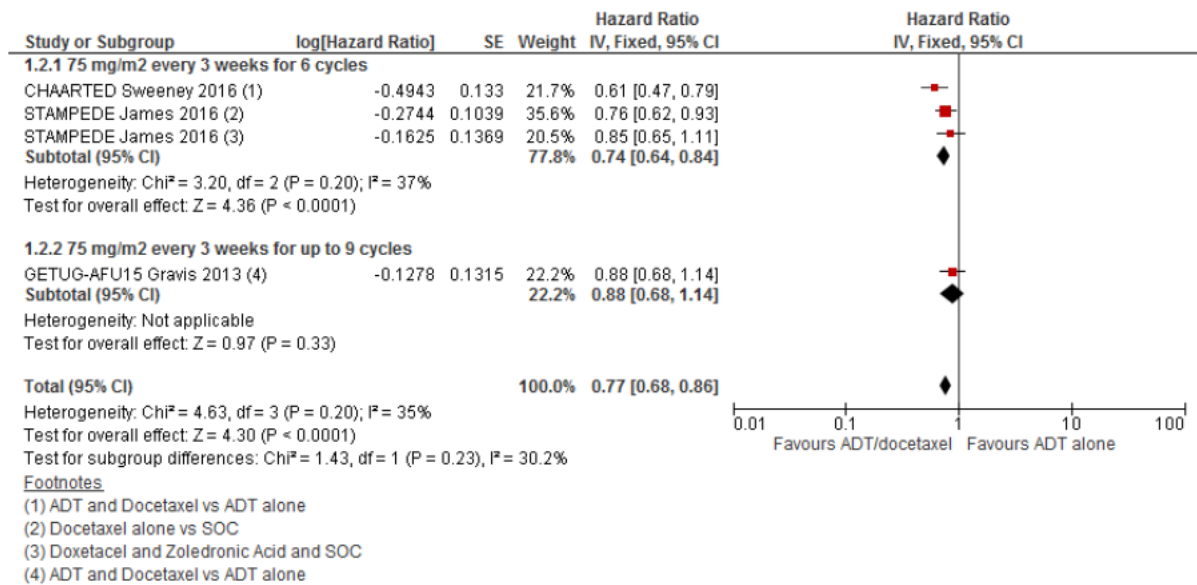
No. of studies	Study design	Sample size	Effect size (95% CI)	Absolute risk: control	Absolute risk: intervention (95% CI)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Quality
GETUG-AFU15 Gravis 2013, CHAARTED Sweeney 2015										
Overall survival – low volume disease - HR <1 favours docetaxel group										
2 Studies	RCTs	202	HR 0.87 (0.61, 1.23)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	High
Clinical progression-free survival/ Failure-free survival/Relapse-free survival– HR <1 favours docetaxel group										
3 Studies	RCTs	2617	HR 0.62 (0.57, 0.77)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	High
Biochemical progression free survival – HR <1 favours docetaxel group										
1 Study	RCT	385	HR 0.67 (0.54, 0.83)	-	-	Not Serious	N/A	Not serious	Not serious	High
Prostate cancer specific survival – HR <1 favours docetaxel group										

No. of studies	Study design	Sample size	Effect size (95% CI)	Absolute risk: control	Absolute risk: intervention (95% CI)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Quality
1 study	RCT	1442	HR 0.81 (0.66, 0.98)	-	-	Not serious	N/A	Not serious	Not serious	High
Quality of life scores during treatment phase (@ 6months) – EORTC – MD >1 favours docetaxel group										
1 Study	RCT	385	MD -9.08 (-12.79, -5.37)	-	-	Serious ²	N/A	Not serious	Not serious	Moderate
1. 95% confidence intervals crosses the line of no effect – downgraded once 2. Moderate risk of bias – due to self-completed questionnaires , downgraded once										

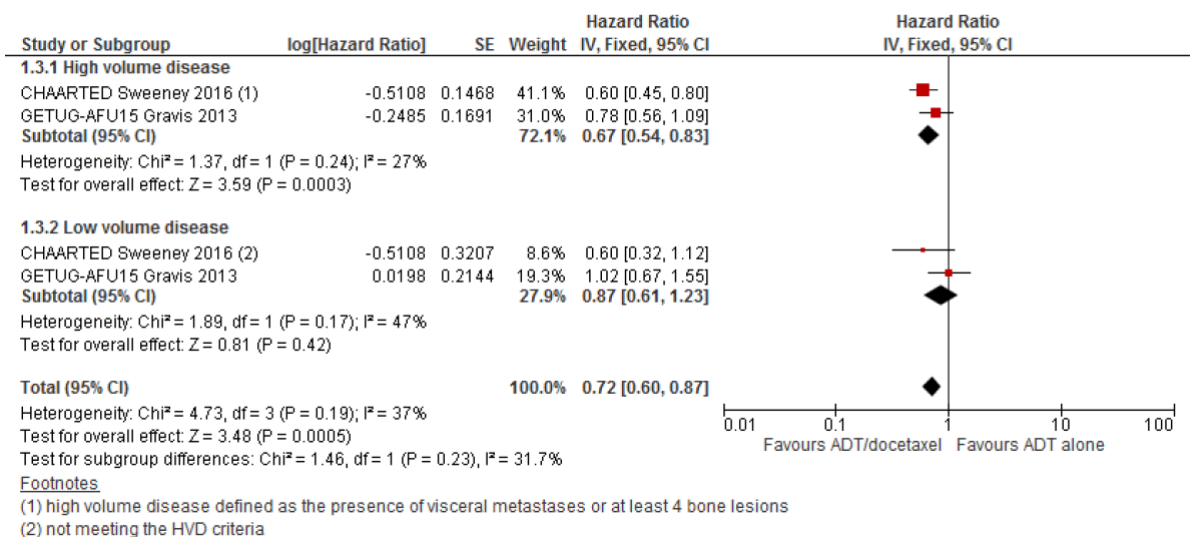
Overall survival



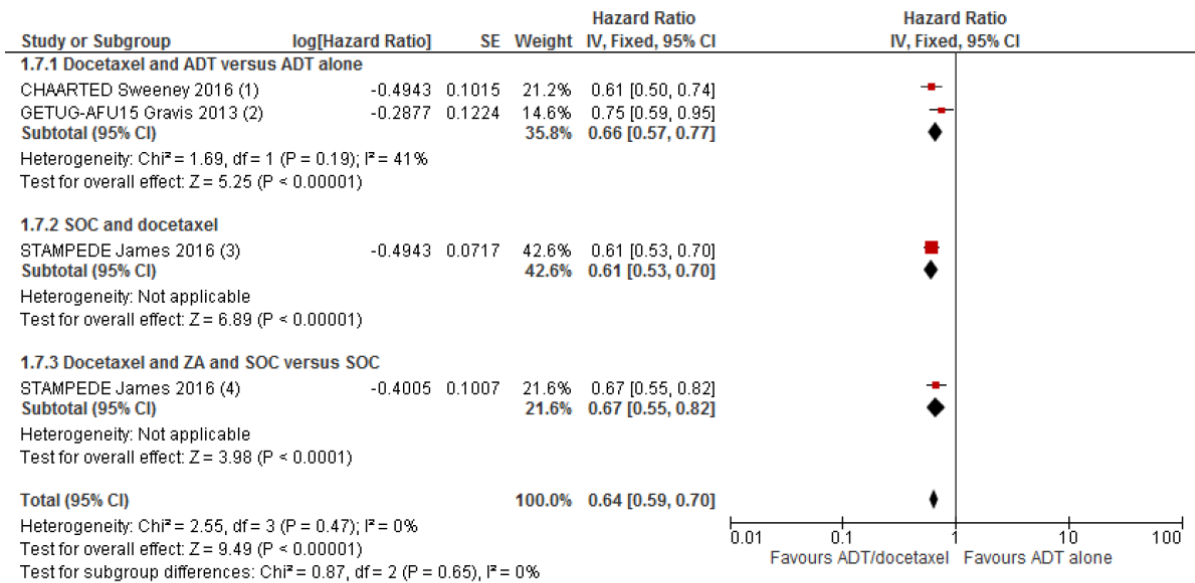
Overall survival stratified by dose



Overall survival by high volume or low volume disease



Clinical progression free survival



Footnotes

- (1) defined by increasing symptoms of bone metastases; according to the Response Evaluation Criteria in Solid tumours, clinical deterioration due to...
 (2) defined as time to clinical progression or death
 (3) Failure-free survival - Biochemical failure, progression either locally, in lymph nodes or in distant mets, or death
 (4) Failure-free survival - Biochemical failure, progression either locally, in lymph nodes or in distant mets, or death

High-quality evidence from up to 2 RCTs reporting data on up to 1,442 people with hormone-sensitive metastatic prostate cancer found that quality of life scores during the treatment phase worsened in those receiving docetaxel compared to those receiving standard care alone (defined as either hormone therapy or androgen deprivation therapy).

Moderate-quality to high-quality evidence from up to 3 RCTs reporting data on up to 2,617 people with hormone-sensitive metastatic prostate cancer found overall survival, prostate cancer-specific survival, clinical progression-free survival and biochemical progression-free survival was prolonged in those receiving docetaxel compared to those receiving standard care alone (defined as androgen deprivation therapy). Subgroup analysis of the evidence showed there was improved overall survival in those receiving a dose of 75mg/m² of docetaxel delivered every 3 weeks for up to 6 cycles and those with high volume disease and could not differentiate overall survival in those receiving the same dose of docetaxel delivered every 3 weeks for up to 9 cycles and those with low volume disease.

The committee's discussion of the evidence

Interpreting the evidence

The outcomes that matter most

The committee agreed that the critical outcomes were overall survival, clinical progression-free survival and adverse events as these had the most impact on the patients. The committee noted that the definition of clinical progression-free survival differed across the studies; however all the studies included biochemical progression (as measured by an increase in prostate-specific antigen [PSA]). The committee raised concerns that this was a laboratory marker, but agreed this was a sufficient marker as an increase in PSA has an impact on the treatment of the patient in practice.

The quality of the evidence

All 6 included studies were at moderate or high risk of bias owing to the lack of blinding of participants and investigators as the studies were open label. The largest study was from the United Kingdom (STAMPEDE (James et al. 2016)). The committee agreed that the evidence presented was representative of current practice and acknowledged that the

evidence (especially for high-risk non-metastatic prostate cancer) was likely to become more definitive as more study data becomes available.

The committee was interested in reviewing the evidence for populations with high-risk non-metastatic prostate cancer and those with metastatic prostate cancer. The review question specified high-risk prostate cancer as locally advanced; the committee felt that there was no universal definition of locally advanced or localised prostate cancer. As a result they referred to non-metastatic cancer as just high-risk prostate cancer. The committee agreed to apply the inclusion criteria from studies in non-metastatic disease as the working definition of high-risk prostate cancer for this evidence review.

Three studies (STAMPEDE (James et al. 2016), GETUG-15 (Gravis et al. 2013) and CHARTED (Sweeney et al. 2015)) contributed evidence for the metastatic prostate cancer population group and 3 studies contributed evidence for the high-risk prostate cancer population group (STAMPEDE (James et al. 2016), TAX 3501 (Schweizer et al. 2014) and Getug-12 (Fizazi et al. 2015)). The STAMPEDE trial contributed evidence to both populations.

Despite the relatively small number of studies, the committee appreciated that the studies had large sample sizes ranging from 228 to 1,776 participants.

The GETUG-15 study included the estramustine in the same arm as docetaxel. The committee agreed to not downgrade or exclude this study because it that docetaxel given with estramustine was equivalent to docetaxel given with prednisolone in the other studies. This is reflected by the fact that the results from GETUG study was consistent with the results from the other studies in the meta-analysis.

The committee was also interested in the dose and frequency of docetaxel and whether or not daily prednisolone was used in conjunction with docetaxel. Two of the 3 studies (GETUG-12 (Fizazi et al. 2015) and STAMPEDE (James et al, 2016)) whose population had high-risk prostate cancer included prednisolone as part of their treatment. Only one (STAMPEDE (James et al. 2016)) of the metastatic prostate cancer studies included it.

The doses of docetaxel were similar at 75 mg/m² in all 3 metastatic prostate cancer studies. However the GETUG-AFU15 (Gravis et al. 2013) study delivered docetaxel for up to 9 cycles every week unlike the STAMPEDE (James et al. 2016) and CHARTED (Sweeney et al. 2016) studies which delivered for up to 6 cycles.

The committee acknowledged that, though the studies termed clinical progression-free survival as either failure-free survival (STAMPEDE (James et al. 2016)), relapse-free survival (GETUG-12 (Fizazi 2015)), progression-free survival (TAX 3501 (Schweizer et al. 2013)) and clinical progression (CHARTED (Sweeney et al. 2016) and GETUG-AFU15 (Gravis et al. 2013)), they all included change in prostate-specific antigen in their definitions, among other elements such as death from cancer, distant metastases and proven local relapse.

Overall, when the evidence was assessed using GRADE, the majority of the of it was of moderate to high quality, this was due to precise 95% confidence intervals mean that the studies were not downgraded for imprecision and the objective nature of the outcomes meant that potential sources of bias such as the open-label status of the studies were unlikely to have an impact on the results.

Benefits and harms

Based on the evidence, the benefit of docetaxel for hormone-sensitive metastatic cancer outweighs the harms. The evidence shows that docetaxel can prolong overall survival and clinical progression-free survival in people with newly diagnosed metastatic prostate cancer who are starting long-term hormone therapy (GETUG AFU15 (Gravis et al. 2013), CHARTED (Sweeney et al. 2016) and STAMPEDE (James et al. 2016)). All 3 studies included androgen deprivation therapy and participants were either hormone naïve or hormone

sensitive. The committee interpreted this to mean participants were newly diagnosed with metastatic prostate cancer.

The STAMPEDE (James et al. 2016) trial reported that docetaxel chemotherapy is associated with a number of adverse events including infections, febrile neutropenia, gastrointestinal and respiratory symptoms in people with either metastatic or high risk prostate cancer. Because the evidence showed survival benefit in those with hormone-sensitive metastatic cancer, the committee agreed that the benefits of docetaxel chemotherapy outweighed the harm. As a result the committee made a strong recommendation for clinicians to offer docetaxel to those people with hormone-sensitive metastatic prostate cancer.

In addition, the committee was able to specify dose and frequency of treatment because the evidence showed an improvement in survival in studies which considered 75mg/m² of docetaxel every 3 weeks for 6 cycles (CHAARTED (Sweeney et al. 2016) and STAMPEDE (James et al. 2016)). One study (GETUG-AFU15) which considered a dose of 75mg/m² of docetaxel delivered every 3 weeks for 9 cycles could not detect a difference in survival between the intervention and control group. The committee explained that docetaxel is a highly toxic chemotherapy treatment therefore it is not unexpected that prolonged use is not beneficial.

The committee considered the definition of 'high-risk' non-metastatic prostate cancer and agreed that (based on the inclusion criteria of the Stampede and GETUG-12 studies) for the purposes of these recommendations, high-risk disease meant one or more of the following:

- Stage T3/T4 or
- Gleason score 8–10 or
- PSA greater than 40ng/ml

The committee also noted that this definition will be different from the one mentioned in the table on risk stratification for people with localised prostate cancer where high risk localised prostate cancer is defined as

- clinical stage \geq T2c or
- PSA >20ng/ml or
- Gleason score 8-10

This is because, the recommendation made here reflects the exact population included in the studies

When considering docetaxel in people with newly diagnosed high-risk non-metastatic prostate cancer, the benefits were not as clear as in those diagnosed with metastatic cancer. The evidence could not detect a difference in overall survival and prostate-specific survival between the intervention and control group. However, the evidence showed that clinical progression-free survival improved in those who received docetaxel compared with those who were on hormone therapy alone. As a result, the committee made a recommendation for clinicians to discuss the benefits and harms of docetaxel chemotherapy with those people who have been diagnosed with high-risk prostate cancer to arrive at a shared decision about docetaxel chemotherapy. The committee emphasised that this should be a joint decision taking into account the person's values and preferences.

Based on the evidence from 2 out of the 3 studies (STAMPEDE (James 2016), and TAX 3501 (Schweizer 2014)), the committee recommended that clinicians should use six 3-weekly cycles at a dose of 75mg/m². This dose was shown to prolong clinical progression free-survival in men with high-risk non-metastatic prostate cancer. Similar to the regimen in those with hormone-sensitive metastatic cancer this can be with or without daily prednisolone. Only 1 out of the 3 studies (STAMPEDE (James 2016) used daily prednisolone.

Docetaxel chemotherapy was shown to be effective in improving clinical progression-free survival with or without daily prednisolone use.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2022)
am 03.01.2022**

#	Suchfrage
1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.01.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh] AND neoplasm metastasis[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) AND (advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR oligometastatic[tiab])
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR

#	Suchfrage
	review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.01.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((#5) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.01.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Advanced/metastatic prostate cancer; version 2 [online]. 11.2021. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2018. [Zugriff: 19.01.2022]. (Clinical Practice Guideline; Band GU-010). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu010-met-prostate.pdf>.
2. **Buonerba C, Ferro M, Dolce P, Crocetto F, Verde A, Lucarelli G, et al.** Predictors of efficacy of androgen-receptor-axis-targeted therapies in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2020;151:102992.
3. **Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al.** Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(1):115-124.
4. **Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, et al.** Comparison of current systemic combination therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer and selection of candidates for optimal treatment: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:519388.
5. **Di Nunno V, Santoni M, Mollica V, Conti A, Montironi R, Battelli N, et al.** Systemic treatment for metastatic hormone sensitive prostate cancer: a comprehensive meta-analysis evaluating efficacy and safety in specific sub-groups of patients. *Clinical Drug Investigation* 2020;40(3):211-226.
6. **European Association of Urology (EAU).** Prostate cancer; Update 2021, Version 3 [online]. Arnhem (NED): EAU; 2021. [Zugriff: 04.02.2022]. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
7. **Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, et al.** First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: an updated systematic review with novel findings. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103198.
8. **Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al.** Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2018;103:78-87.
9. **Kassem L, Shohdy KS, Abdel-Rahman O.** Abiraterone acetate/androgen deprivation therapy combination versus docetaxel/androgen deprivation therapy combination in advanced hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis on safety and efficacy. *Current Medical Research and Opinion* 2018;34(5):903-910.
10. **Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaour I, Borgmann H, Surcel C, et al.** Health-related quality of life in patients with advanced prostate cancer: a systematic review. *European Urology Focus* 2021;7(4):742-751.

11. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinom; Leitlinienreport, Version 6.1 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 05.01.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Leitlinienreport_6.1.pdf.
12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 6.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 05.01.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.
13. **Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al.** Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline 2020 [online]. 03.2021. Linticum (USA): American Urological Association; 2021. [Zugriff: 04.02.2022]. URL: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/Advanced%20Prostate%20Cancer%20Guideline.pdf>.
14. **Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, et al.** New antiandrogen compounds compared to docetaxel for metastatic hormone sensitive prostate cancer: results from a network meta-analysis. *Journal of Urology* 2020;203(4):751-759.
15. **Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E, et al.** Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. *BJU Int* 2021 [epub ahead of print].
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Prostate cancer: diagnosis and management [online]. 12.2021. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 05.01.2022]. (NICE guideline; Band 131). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133>.
17. **Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al.** Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2017;84:88-101.
18. **Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al.** Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *European Urology* 2020;77(3):365-372.

19. **Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al.** Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(10):Cd012816. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012816.pub2>.
20. **So AI, Chi KN, Danielson B, Fleshner NE, Kapoor A, Niazi T, et al.** Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naive and castration-sensitive prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2020;14(2):17-23.
21. **Sun G, Zhang X, Chen J, Liao B, Liu Z, Zhao J, et al.** What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: a systematic review and a network meta-analysis. *Urol Oncol* 2018;36(12):505-517.
22. **Tan PS, Aguiar P, Haaland B, Lopes G.** Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a network meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2018;21(4):516-523.
23. **Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al.** What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(5):1249-1257.
24. **Virgo KS, Rumble RB, De Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al.** Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1274-1305.
25. **Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O.** Comparison of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(3):412-420.
26. **Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, et al.** Comparative efficacy of combined radiotherapy, systemic therapy, and androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis and systematic review. *Front Oncol* 2020;10:567616.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-145-z

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 10.05.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zunächst ist anzumerken, dass die Definition „Hochrisiko-metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom“ unscharf und nicht allgemein gültig akzeptiert ist. Kriterien hierfür sind Höhe des PSA-Wertes, Gleason-Score des Prostatakarzinoms und Anzahl und Lokalisation der Metastasen. In Studien zu Abirateron wurden beispielsweise folgende Kriterien angewendet: Gleason-Score 8 oder höher, mindestens drei Knochenmetastasen und nachweisbare viszerale Metastasen (1).

In Abgrenzung und als Gegensatz zum „Hochrisiko-metastasierten Prostatakarzinom“ wird auch der Begriff „oligometastasiertes Prostatakarzinom“ verwendet, wofür jedoch ebenfalls unterschiedliche Kriterien bestehen; mehr als fünf Metastasen sind laut einer Übersichtsarbeit jedoch nicht gemeint (2).

Aktuell besteht nun eine gute Datenlage darüber, dass die „neuen“ Antiandrogene (Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid) in Kombination mit der konventionellen Hormonentzugstherapie die Prognose beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom signifikant verbessern. Die Hormonentzugstherapie (in der Regel mit LHRH-Analoga) wird dabei kontinuierlich fortgeführt und das Antiandrogen zusätzlich oral gegeben. Die Entscheidung über die zusätzliche Gabe eines Antiandrogens hängt dann von der Einschätzung des Behandlers ab, in welcher Situation ein „Hochrisiko-metastasiertes“ Prostatakarzinom diagnostiziert wird. Alle genannten Antiandrogene weisen eine gute Verträglichkeit auf, sodass allgemein die Bereitschaft zum Einsatz dieser Substanzen als eher hoch einzustufen ist.

Ergänzend ist bei Knochenmetastasen die Gabe eines Bisphosphonats indiziert.

Als erste Option wird häufig Abirateron/Prednison eingesetzt. Der Grund dafür mag sein, dass diese Kombination als erste die entsprechende Zulassung erhielt und entsprechend ausreichende Erfahrungen im Umgang damit bestehen.

Alternativ dazu (oder off-label in Sequenz) kommen zahlenmäßig Enzalutamid und Apalutamid etwa gleich häufig zum Einsatz.

Es gibt derzeit keinen Hinweis dafür, dass eines der genannten Antiandrogene überlegen ist und damit als primäre Option eingesetzt werden sollte.

Die Option einer Chemotherapie mit Docetaxel wird aufgrund der schlechteren Verträglichkeit und des höheren Aufwands deutlich weniger häufig gewählt. Unabhängig von der Zulassung hängt dies besonders damit zusammen, dass die meisten Prostatakarzinome durch Urologen diagnostiziert und behandelt werden. Im Gegensatz zu Onkologen haben nur die Minderheit der niedergelassenen Urologen die Zulassung und Möglichkeit für die

Kontaktdaten Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 10.05.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen
Durchführung einer Chemotherapie, sodass die Verschreibung eines oral verfügbaren Medikamentes mit guter Verträglichkeit wesentlich attraktiver ist. Neu hinzugekommen ist die Therapie mit PARP-Inhibitoren (Olaparib, Niraparib, Talazoparib, Rucaparib). Olaparib ist zugelassen beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom und nachgewiesener BRCA-Mutation. Die Gabe beim hormonsensitiven Prostatakarzinom zusätzlich zu Abirateron wird derzeit in einer Studie evaluiert. Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Pembrolizumab) spielen besonders beim hormonsensitiven Prostatakarzinom derzeit eine untergeordnete Rolle. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des „Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Zusammenfassend ist die häufigste Therapieoption beim Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom die Hormonentzugstherapie in Kombination mit einem Antiandrogen. Die Wahl des Antiandrogens bleibt aufgrund der Datenlage dem Behandler überlassen. Eindeutige Empfehlungen für die Bevorzugung einer Substanz ergaben sich aus der derzeitigen Datenlage nicht. Eine Chemotherapie wird aufgrund der schlechteren Verträglichkeit und des höheren Aufwands sehr viel seltener in dieser Indikation durchgeführt. Olaparib und andere zielgerichtete Therapieformen kommen derzeit nur ausnahmsweise und außerhalb der Zulassung (off-label) oder in Studien zur Anwendung.
Literatur <ol style="list-style-type: none">1. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017; 377: 352-360.2. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP et al.: Oligometastatic prostate cancer: reality or figment of imagination? Cancer 2019; 125: 340-352.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 2022-B-145-z

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

[Redacted content]

Zusammenfassung

Die Therapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Eine umfassende Darstellung der aktuellen Empfehlungen und des Hintergrunds findet sich in der S3 Leitlinie vom Juli 2021 [1]. Die Androgendeprivationstherapie (ADT) wurde durch unterschiedliche Kombinationen erweitert. Empfohlen werden:

- | | |
|--|--|
| metastasiert (M1), ECOG 0-1, hohe Tumorlast | ADT + Docetaxel |
| metastasiert, ECOG 0-1, Hochrisiko | ADT + Abirateron (+ Prednison/Prednisolon) |
| metastasiert, ECOG 0-1, ohne weitere Spezifikation | ADT + Apalutamid |

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen
metastasiert, ECOG 0-1, ohne weitere Spezifikation ADT + Enzalutamid metastasiert, nicht für Kombinationstherapie geeignet ADT Die jeweils neuen Arzneimittel wurden gegen ADT verglichen. Daten zum direkten Vergleich der neuen Kombinationen untereinander liegen bisher nicht vor. Aktuelle Daten zur Triple-Therapie mit ADT + Abirateron + Docetaxel deuten auf eine weitere Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit hin, sind aber noch nicht als Standard eingeführt. Standard bei Patienten, bei denen eine Heilung durch lokale Intervention mit kurativer Intention (z. B. Prostatektomie oder Bestrahlung) unwahrscheinlich ist, ist die Androgenprivationstherapie (ADT). Diese Patienten waren in die Zulassungsstudien für die oben aufgeführten Kombinationstherapien zum mHSPC nicht eingeschlossen.
<u>Fragestellung</u> Die Empfehlungen haben sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema (██████████) vom ██████████ nicht grundlegend geändert, ergänzt sind die Daten zur Triple-Therapie.
<u>Stand des Wissens</u> Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes [1]. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2020 auf etwa 61.200 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. Die Zahl der Todesfälle nach einer Prostatakrebsdiagnose hingegen steigt – trotz sinkender bzw. seit 2007 konstanter Sterberate – jährlich um durchschnittlich 2,3% an. Dafür ist neben steigenden Überlebensraten (relative 5-Jahres-Überlebensrate 2003: 85,9%, 2012: 93,3%) auch eine Zunahme von Personen im höheren Alter verantwortlich. Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden. Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonempfindlich. Standard bei Fernmetastasen ist die ADT [1, 3]. Sie wird als systemische Therapie durchgeführt. Grundsätzlich ist bei

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)</i>		
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen		
Patienten mit lokal fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom auch der Nutzen einer Lokaltherapie (Operation, Strahlentherapie) zu prüfen. Dies betrifft auch die oligometastatische Situation. In den letzten Jahren hat sich die Überlebenszeit der Patienten durch die Möglichkeiten der kombinierten, hormonablativen Erstlinientherapie mit Docetaxel oder mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) deutlich verbessert. Die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie sind [1]:		
7.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen.	
Level of Evidence 1+ bis 1-	Literatur: [787-789]	
Gesamtabstimmung: 98 %		

Kontaktdaten		
<p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)</p>		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen		
7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Enzalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, high-volume Prostatakarzinom (mHSPC) soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Empfehlungsgrad 0	e. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, low-volume Prostatakarzinom (mHSPC) kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Level of Evidence 1+ bis 1-	Literatur: a. [791,792] b. [793] c. [788,789] d. und e. [787,794,795]	
	Gesamtabstimmung: a. 98 %, b. 92 %, c. 86 %, d. 93 %, e. 95 %	
Die diesen Empfehlungen zugrundeliegenden Daten zur ADT und zur Kombinationstherapie können folgendermaßen zusammengefasst werden: <ul style="list-style-type: none"> - Die frühe Einleitung einer hormonablativen Therapie führt gegenüber einer verzögerten Therapie in 		

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen
<p>einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien wahrscheinlich zu einer Verlängerung der krankheitsspezifischen und der Gesamtüberlebenszeit [4]. Sie reduziert das Risiko von ossären Metastasen.</p> <ul style="list-style-type: none">- Medikamente der ersten Wahl sind GnRH Agonisten oder GnRH-Antagonisten. Die Kombination mit oralen, nicht-steroidalen Antiandrogenen als maximale Androgenblockade führt gegenüber der hormonablativen Therapie zu einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 2% [5] und wird nicht mehr empfohlen.- Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit hoher Tumorlast führt die Kombination der ADT mit Docetaxel gegenüber ADT in der Metaanalyse der randomisierten Studien zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Reduktion der Versagensrate nach 4 Jahre um 16%) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,77; Überlebensrate nach 4 Jahren + 9%) [6 - 9]. Die Therapie soll innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen. Dosierung sind 75 mg/m² über 6 Zyklen.<ul style="list-style-type: none">o Von der Therapie mit Docetaxel profitierten in den ersten Studienauswertungen vor allem Patienten mit hoher Tumorlast. Diese war in den prospektiven Studien und den Post-Hoc-Analysen definiert als:<ul style="list-style-type: none">o viszerale Metastasen <u>oder</u>o ≥ 4 Knochenmetastasen mit ≥ 1 Knochenmetastase außerhalb von Becken und Wirbelsäule.- Die Daten zu den Patienten mit niedriger Tumorlast sind uneinheitlich. Während diese Gruppe in der CHAARTED- und GETUG-AFU15-Studie keinen signifikanten Lebensvorteil erfährt, besteht in der schweizerisch-britischen STAMPEDE-Studie keine Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Tumolvolumen (Interaktions-p-Wert: 0,827), d.h. die Chemotherapie ist unabhängig von der Tumorlast von Vorteil [10].- Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,62) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43 – 0,47) konnte auch für die Kombination der hormonablativen Therapie mit Abirateron/Prednison bzw. Prednisolon gegenüber einer alleinigen hormonablativen Therapie gezeigt werden [11, 12]. Während in der LATITUDE-Studie nur Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom und einem Hochrisiko-Profil (s.u.) eingeschlossen werden konnten, war in der STAMPEDE-Studie eine Behandlung unabhängig von einer lokalen Vortherapie und der Ausdehnung der Metastasierung möglich. Exploratorische Datenanalysen der STAMPEDE-Daten zeigten einen Vorteil für Abirateron / Prednison bzw. Prednisolon unabhängig von der Risikokonstellation und dem Tumolvolumen [13]. Die Zulassung von Abirateron/ Prednison bzw.

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen
<p>Prednisolon erfolgte allerdings nur für die Patienten mit einer Hochrisikokonstellation. Die Therapie soll innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen und bis zum Progress fortgeführt werden. Hochrisiko ist in definiert als Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Gleason-Score von ≥ 8;○ ossäre Metastasen○ Vorliegen von messbaren viszeralen Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall) <p>- Auch die Kombination von Androgenrezeptor-Antagonisten mit ADT ist beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom wirksam. Die Kombination aus Apalutamid in Ergänzung zu einer AD wurde in TITAN, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Phase 3 Studie mit insgesamt 1.052 Patienten untersucht [14]. Eingeschlossen wurden Patienten mit dokumentiertem metastasiertem, Hormon-sensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die eine vorherige AD von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit AD von bis zu 6 Monaten erhalten haben konnten. Insgesamt zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Kombination mit Apalutamid beim radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) sowie in der Gesamtüberlebenszeit (OS). Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Hautausschläge wurden mit Apalutamid deutlich häufiger beobachtet, die Lebensqualität wurde nicht beeinträchtigt [15].</p> <p>- Die Kombination aus Enzalutamid in Ergänzung zu einer ADT gegenüber einer alleinigen ADT wurde in ARCHES, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Phase 3 Studie mit insgesamt 1.150 Patienten mit pathologisch bestätigtem metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) untersucht [16]. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die eine vorherige AD von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit AD von bis zu 6 Monaten in der Vorbehandlung erhalten haben konnten. In den aktuellen Auswertungen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Enzalutamid + ADT für den primären Studienendpunkt rPFS. Eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit konnte gezeigt werden. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Verschlechterung der Lebensqualität wurde durch Enzalutamid verzögert [17].</p>

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen

Eine neue Entwicklung ist die sog. Triple-Therapie, bei der ADT, Docetaxel und ein „New Hormonal Agent“ kombiniert werden (PEACE-1: Abirateron, ARASENS: Darolutamid). In der PEACE-1-Studie, einer akademischen Studie des europäischen Prostatakarzinomkonsortiums, für Patienten mit de novo metastasiertem Prostatakarzinom führte die Hinzunahme von Abirateron + Prednison zur Hormonchemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des radiologischen, progressionsfreien Überlebens (0,50; 99,9% KI 0,34–0,71; $p < 0,0001$) und einer 25%igen Reduktion des Risikos zu versterben (0,75; 95,1% KI 0,59–0,95; $p = 0,017$) [18]. Besonders ausgeprägt war dieser Vorteil bei Patienten mit hoher Tumorlast mit einem Überlebensvorteil der Triple-Therapie von 1,5 Jahren im Vergleich zur alleinigen Hormon-Chemotherapie (HR 0,72; 95% KI 0,55-0,95; $p = 0,019$). Unklar ist die Bedeutung derzeit noch bei Patienten mit niedrigem Tumolvolumen (0,83; 95%KI 0,50-1,38; $p = 0,66$).

In der ARASENS-Studie erfolgte die Intensivierung der Hormonchemotherapie mit Darolutamid. Auch diese Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einer Absenkung des Risikos zu versterben um 32,5% (HR 0,68; 95% KI, 0,57-0,80; $p < 0,001$). Dabei war der Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Darolutamid über alle Untergruppen hinweg konsistent. Ein Vorteil der Triple-Therapie zeigte sich auch in klinisch relevanten, sekundären Endpunkten wie beispielsweise der Zeit bis zum Übergang in die Kastrationsresistenz, zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik oder dem Auftreten skelettaler Ereignisse. Ähnlich wie in der PEACE-1 Studie wiesen viele Patienten bei Studieneinschluss eine Hochrisikokonstellation auf, obwohl ein Studieneinschluss unabhängig von der Behandlung des Primärtumors und des Gleason-Scores möglich war. Eine Auswertung zur Bedeutung der Tumorlast liegt aktuell nicht vor.

Kritikpunkt an beiden Studien ist der fehlende Vergleichsarm mit einer Kombination aus dem jeweiligen NHA und der ADT. Diese Behandlungsoption war zum Zeitpunkt der Konzeption der Studien noch kein Standard und wurde daher nicht berücksichtigt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des „Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen“ die regelhaft berücksichtigt werden?

Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind im obigen Text dargestellt.

Referenzen

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen
<ol style="list-style-type: none">1. 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.pdf2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de3. Arzneimittel – frühe Nutzenbewertung, 2020. https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines4. Kunath F, Jensen K, Pinart M et al.: Early Versus Deferred Standard Androgen Suppression Therapy for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Cochrane Database Syst Rev 6:CD003506, 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD003506.pub25. PCTCG: Lancet 355:1491-1498, 2000. DOI: Maximum Androgen Blockade in Advanced Prostate Cancer: An Overview of the Randomised Trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. PMID: 108011706. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM et al.: Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00489-17. Fizazi K, Joly F, Oudard S et al.: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:149-158, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-08. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 387:1163-1177, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-59. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 373:737-746, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa150374710. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC et al.: Addition of Docetaxel to Hormonal Therapy in Low- And High-Burden Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Results From the STAMPEDE Trial. Ann Oncol 30:1992-2003, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz39611. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 377:338-351, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa17029000

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erwachsenen

12. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174)
13. Hoyle AP, Ali A, James ND et al.: Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 76:719-728, 2019. DOI: [10.1016/j.eururo.2019.08.006](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006)
14. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381:13-24, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903307](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307)
15. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A et al.: Health-related Quality of Life After Apalutamide Treatment in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (TITAN): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Lancet Oncol* 20:1518-1530, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30620-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30620-5)
16. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide With Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381:121-131, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903835](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835)
17. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799)
18. Fizazi K, Foulon S, Carles J et al.: Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet* 399:1695-1707, 2022. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00367-1)
19. 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/NEJMoa2119115](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119115)