



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 (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,
metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit
Androgendeprivationstherapie)

Vom 19. Februar 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren	38
1.	Bewertungsgrundlagen	38
2.	Bewertungsentscheidung.....	38
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
2.2	Nutzenbewertung	38
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	39
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	40
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	47

5.1	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	47
5.2	Stellungnahme der Johnson & Johnson	85
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	93
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	96
5.5	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	100
5.6	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	105
5.7	Stellungnahme der DGHO und DGU	111
D.	Anlagen	131
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	131
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	141

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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

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

Am 17. Juli 2025 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 12. August 2025, 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 zum Wirkstoff Darolutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet:

„Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. November 2025 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 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 einer Androgen-deprivationstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Februar 2026):

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 einer Androgendeprivationstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid
oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid
oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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 Darolutamid und Docetaxel

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Relugolix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Abirateronacetat, Apalutamid, Darolutamid, 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. Folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V liegen 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
 - Darolutamid (Kombination mit Docetaxel und ADT): Beschluss vom 21.09.2023
- 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Diesbezüglich liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) vor.

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. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei der Erkrankung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu.

Die vorliegenden Leitlinien sprechen sich übereinstimmend dafür aus, zusätzlich zur ADT eine Therapie mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Apalutamid, Enzalutamid oder Darolutamid in Kombination mit Docetaxel

durchzuführen. Hintergrund dieser Empfehlungen ist, dass für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Apalutamid sowie Enzalutamid gegenüber einer alleinigen ADT sowie für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel und ADT relevante Vorteile im therapeutischen Nutzen gezeigt werden konnten. Zudem finden sich in den Leitlinien auch Empfehlungen für eine Kombinationstherapie (zusätzlich zur ADT) bestehend aus Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Docetaxel. Diese Kombination ist allerdings nicht zugelassen und kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Die Fachgesellschaften folgen in ihrer schriftlichen Äußerung den Empfehlungen der Leitlinien zu den einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen, nehmen dabei aber eine Einteilung der Patienten nach Eignung für eine Chemotherapie vor und empfehlen Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Apalutamid und Enzalutamid (jeweils zuzüglich zur ADT) nur für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind. Die von den Fachgesellschaften vorgenommene Einteilung der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten in Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind und Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, spiegelt sich jedoch nicht derart deutlich in den Leitlinienempfehlungen wider.

In der 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 im indirekten Vergleich 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 ADT im indirekten Vergleich 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). Mit Beschluss vom 21.09.2023 konnte für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber ADT in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon festgestellt werden.

In der Gesamtbetrachtung werden die Behandlungsoptionen Apalutamid, Enzalutamid sowie Darolutamid in Kombination mit Docetaxel - alle Behandlungsoptionen jeweils in Kombination mit ADT - 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 ADT eine weitere gleichermaßen geeignete Vergleichstherapie dar.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Darolutamid in Kombination mit ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. vor. Für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo) schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie ARANOTE zum Vergleich von Darolutamid in Kombination mit ADT gegenüber ADT und die Studie TITAN zum Vergleich von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber ADT ein.

Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien.

Studie ARANOTE

In die Studie wurden erwachsene Männer mit mHSPC und einem ECOG-PS von ≤ 2 eingeschlossen. Patienten mit ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen oder bekannten Hirn- oder Leptomeningealmetastasen wurden nicht eingeschlossen. Daneben mussten die Patienten innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung eine ADT mittels GnRH-Analoga (GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon) oder eine chirurgische Kastration begonnen haben. Eine vorherige Behandlung des Prostatakarzinoms mit einer Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, war nicht erlaubt.

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

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

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

Nach der primären Analyse des Endpunkts radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) war im Fall einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung eine Open-Label-Phase geplant, in der für die Patienten des Kontrollarms ein Behandlungswechsel zu Darolutamid + ADT möglich war.

Primärer Endpunkt der Studie ARANOTE ist das rPFS. Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie TITAN

In die Studie wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, wobei Metastasen in Form von mindestens einer nachgewiesenen Knochenläsion vorliegen mussten. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder innerhalb eines Zeitraums von 14 Tagen

bis zu drei Monaten vor der Randomisierung eine medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga begonnen haben. Eine Vorbehandlung mit bis zu 6 Zyklen Docetaxel war erlaubt.

Die Randomisierung der insgesamt 1052 eingeschlossenen Patienten erfolgte in einem Verhältnis von 1:1, stratifiziert nach Gleason-Score (< 7 vs. ≥ 7), geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. alle anderen Länder) und Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Apalutamid entsprach weitgehend der Fachinformation. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität behandelt und konnten danach auf eine Folgetherapie wechseln.

Im Fall eines positiven Studienergebnisses war eine Open-Label-Erweiterungsphase geplant, in welcher für die Patienten des Kontrollarms ein Behandlungswechsel zu Apalutamid + ADT möglich war.

Co-primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und das rPFS. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zum adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher

Insgesamt zeigen sich zwischen den Studien ARANOTE und TITAN teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika (beispielsweise hinsichtlich der Erlaubnis einer Vorbehandlung mit Docetaxel oder des ECOG-PS der Patienten), von denen jedoch keiner die Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo + ADT grundsätzlich infrage stellt.

Für beide Studien liegen jeweils zwei Datenschnitte vor. Für die Studie ARANOTE liegt ein erster Datenschnitt vom 07.06.2024 zur präspezifizierten primären Analyse zum Endpunkt rPFS und ein zweiter Datenschnitt vom 10.01.2025 zur präspezifizierten finalen Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die Studie TITAN liegt ein erster Datenschnitt vom 23.11.2018 zur präspezifizierten Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben und finalen Analyse zum Endpunkt rPFS sowie ein zweiter Datenschnitt vom 07.09.2020 zur präspezifizierten finalen Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für den indirekten Vergleich der Studien ARANOTE und TITAN jeweils Ergebnisse zum ersten Datenschnitt vor. Für die Studie ARANOTE begründet er die Wahl des Datenschnitts damit, dass zum zweiten Datenschnitt 27 % der Patienten des Kontrollarms eine Behandlung mit Darolutamid + ADT begonnen hatten und der Datenschnitt entsprechend potenziell hoch verzerrt sei. Für die TITAN-Studie geht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht darauf ein, dass ebenfalls ein 2. Datenschnitt durchgeführt wurde.

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs der beiden Studien ARANOTE und TITAN zum jeweils 1. Datenschnitt wird als geeignet angesehen. In beiden Studien fand dieser Datenschnitt etwa 3 Jahre nach Studienbeginn statt, und es handelte sich jeweils um den letzten Zeitpunkt vor Entblindung der Studie und der Möglichkeit eines Behandlungswechsels von Placebo + ADT zur Behandlung des Interventionsarms.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Darolutamid in Kombination mit ADT und Apalutamid in Kombination mit ADT.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT somit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse setzt sich in den Studien aus folgenden Teilkomponenten zusammen:

- Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie zur Linderung von Skelettsymptomen (ARANOTE) bzw. Durchführung einer Knochenbestrahlung (TITAN)
- neue symptomatische pathologische Knochenbrüche (ARANOTE) bzw. Auftreten einer neuen symptomatischen pathologischen Fraktur (TITAN)
- Auftreten einer Rückenmarkskompression (ARANOTE und TITAN)
- tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff (ARANOTE) bzw. chirurgischer Eingriff am Knochen (TITAN)

Grundsätzlich ist der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse für die Nutzenbewertung relevant. Im Dossier fehlen jedoch für die Studie TITAN Angaben zum Auftreten der einzelnen Teilkomponenten. Diese Angaben wären zur Beurteilung der Ergebnisse dieses Endpunkts notwendig, um beispielsweise Aussagen über die Effektrichtung der Teilkomponenten machen zu können. Folglich liegen für die Studie TITAN keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor, der vom pharmazeutischen Unternehmer zu diesem Endpunkt vorgelegte indirekte Vergleich wird somit nicht herangezogen.

Fatigue (BFI) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie ARANOTE wurden keine Daten zur Fatigue und zum Gesundheitszustand mittels BFI bzw. EQ-5D VAS erhoben. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher nicht möglich.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Zum Endpunkt stärkster Schmerz legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich Responderanalysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ebenso wie zur bestätigten Verbesserung, jeweils um mindestens 2 Punkte vor. Für die Operationalisierung einer erstmaligen Verschlechterung lagen laut pharmazeutischem Unternehmer keine Ergebnisse vor.

Die vorgelegten Responderanalysen sind in der vorliegenden Situation nicht für die Nutzenbewertung geeignet. In den Studien ARANOTE und TITAN sind die medianen Beobachtungsdauern im Interventions- und Kontrollarm zunächst hinreichend vergleichbar. Im Studienverlauf von ARANOTE zeigt sich jedoch ein kontinuierlicher, zwischen den Studienarmen differenzieller Rückgang des Anteils ausgefüllter Fragebogen, der sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten erklären lässt. Daher kann nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden. Eine unterschiedliche Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen ist insbesondere relevant, wenn sich für den jeweiligen Endpunkt dadurch eine unterschiedliche Anzahl an Erhebungen ergibt. In einer solchen Situation werden Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als sachgerecht angesehen. Die vorliegende Auswertung zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nicht sinnvoll interpretierbar.

Aufgrund des im Studienverlauf der ARANOTE sinkenden und zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklaufs des Fragebogens würde jedoch auch für diese Operationalisierung keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs bestehen.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-9g)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den indirekten Vergleich Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. ersten Verbesserung vor. Beim Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz besteht aufgrund des im Studienverlauf der ARANOTE sinkenden und zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklaufs des Fragebogens besteht keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.

Insgesamt liegen somit in der Endpunktkategorie Morbidität keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich der Studien ARANOTE und TITAN vor bzw. weisen die Endpunkte in der Studie ARANOTE ein hohes Verzerrungspotenzial auf, weshalb die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit nicht gegeben ist.

Lebensqualität

FACT-P

Zum FACT-P legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ebenso wie zur erstmaligen Verbesserung, jeweils um 10 Punkte vor.

Für die Nutzenbewertung sind Responderanalysen mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments vorzulegen. Die 15 %-Responseschwelle des FACT-P-Gesamtscores liegt bei 23,4 Punkten. Im Dossier liegen ausschließlich für die Studie ARANOTE Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung um 23,4 Punkte vor, nicht jedoch für die Studie TITAN. Der vom pharmazeutischen Unternehmer stattdessen vorgelegte indirekte Vergleich zur Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte entspricht nicht den Anforderungen und wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Unerwünschte Ereignisse traten bei nahezu allen Patienten der Studien ARANOTE und TITAN auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich in den adjustierten indirekten Vergleichen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Darolutamid in Kombination mit ADT und Apalutamid in Kombination mit ADT.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt in den Studien ARANOTE und TITAN zwar jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UE dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UE, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UE das betrifft, ist nicht abschätzbar. Somit besteht keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung nach dem Fine-Gray Modell zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE für die Studie ARANOTE vor, um den Einfluss konkurrierender Ereignisse auf den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund

von UE abzuschätzen. Für die Studie TITAN liegt jedoch keine entsprechende Analyse und somit auch kein entsprechend angepasster indirekter Vergleich vor.

Davon unabhängig ist das Fine-Gray Modell eine mögliche Methode zum Umgang mit dem konkurrierenden Ereignis Tod bei Endpunkten ohne Todesfolge. Beim Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt jedoch die methodische Besonderheit vor, dass die interessierenden Ereignisse (relevante Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen) auch nach dem Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen, wie beispielsweise nach einer klinischen Progression der Erkrankung, noch auftreten können, aber nicht mehr erhoben werden. Diese Unsicherheiten aufgrund unvollständiger Beobachtungen kann eine Sensitivitätsanalyse mittels des Fine-Gray Modells nicht ausräumen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich für das spezifische UE Sturz (PT) im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms liegen basierend auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Apalutamid in Kombination mit ADT vor.

Für den Vergleich über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo) schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie ARANOTE zum Vergleich von Darolutamid in Kombination mit ADT gegenüber ADT und die Studie TITAN zum Vergleich von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber ADT ein.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT nicht belegt.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor bzw. sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht gegeben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE besteht keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.

Im Detail zeigt sich für das spezifische UE Sturz (PT) im indirekten Vergleich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Gesamtschau ergeben sich somit weder positive noch negative Effekte von Darolutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Apalutamid Kombination mit ADT. Ein Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT ist daher nicht belegt.

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 einer Androgendeprivationstherapie.“

Als zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde:

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

bestimmt.

Der pharmazeutischen Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Darolutamid in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) (Studie ARANOTE) gegenüber Apalutamid in Kombination mit ADT (Studie TITAN) über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo) vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor bzw. sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht gegeben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE besteht keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.

In der Gesamtschau ergeben sich somit weder positive noch negative Effekte von Darolutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Apalutamid Kombination mit ADT. Ein Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT ist daher nicht belegt.

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, zu Enzalutamid vom 19.11.2021 und zu Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT vom 21.09.2023 im gegenständlichen Anwendungsgebiet und sind mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich bei der 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, in den Zahlen unberücksichtigt bleiben. Zum anderen sind in den Zahlen aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums (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: 22. Januar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/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: 15. Dezember 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Orchiektomie

Berechnungsgrundlage für die Kosten einer Orchiektomie bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2025 (4 394,22 €) 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 (250 €) 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 ADT				
Darolutamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ADT				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ²	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid				
ADT				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer)	
Apalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid				
ADT				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4

² Fallpauschalen-Katalog und Pflegeerlöskatalog 2025, <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2025/fallpauschalen-katalog>, abgerufen am 04.11.2025

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer)	
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon				
ADT				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer)	
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel				
ADT				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer)	
Darolutamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
Ggf. Prednison	2 x täglich	6	21	126
Ggf. Prednisolon	2 x täglich	6	21	126

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: 85,8 kg). Daraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 2,05 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 ADT					
Darolutamid	600 mg	1200 mg	4 x 300 mg	365	1460 x 300 mg
ADT					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2021: <http://www.gbe-bund.de>, abgerufen am 04.11.2025

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365	365 x 120 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid					
ADT					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365	365 x 120 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Apalutamid	240 mg	240 mg	1 x 240 mg	365	365 x 240 mg
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid					
ADT					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365	365 x 120 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1460 x 40 mg
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
ADT					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365	365 x 120 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Abirateronacetat	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1000 mg	365	365 x 1 000 mg
Prednison	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
Prednisolon	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel					
ADT					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365	365 x 120 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Darolutamid	600 mg	1200 mg	4 x 300 mg	365	1460 x 300 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 153,8 mg	153,8 mg	1 x 160 mg	6	6 x 160 mg
Ggf. Prednison	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126	252 x 5 mg
Ggf. Prednisolon	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126	252 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 § 130a 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Orchiektomie

Berechnungs-jahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundebasisfallwert	Pflegelerlösbewertungsrelation	Pflegentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegelerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegelerlös
Orchiektomie									
2025	M04 B	3,8	0,872	4 394,22 €	0,7914	250 €	3 831,76 €	751,83 €	4 583,59 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Darolutamid in Kombination mit ADT					
Darolutamid 300 mg	112 FTA	3 526,39 €	1,77 €	0,00 €	3 524,62 €
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 265,91 €	1,77 €	69,46 €	1 194,68 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 266,34 €	1,77 €	69,49 €	1 195,08 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,78 €	1,77 €	86,93 €	642,08 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 162,65 €	1,77 €	63,74 €	1 097,14 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	1,77 €	32,14 €	557,97 €
Relugolix 120 mg	90 FTA	563,92 €	1,77 €	30,59 €	531,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1 265,91 €	1,77 €	69,46 €	1 194,68 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1 266,34 €	1,77 €	69,49 €	1 195,08 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,78 €	1,77 €	86,93 €	642,08 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 162,65 €	1,77 €	63,74 €	1 097,14 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	1,77 €	32,14 €	557,97 €
Relugolix 120 mg	90 FTA	563,92 €	1,77 €	30,59 €	531,56 €
Darolutamid 300 mg	112 FTA	3 526,39 €	1,77 €	0,00 €	3 524,62 €
Apalutamid 240 mg	28 FTA	2 680,90 €	1,77 €	0,00 €	2 679,13 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	1,77 €	23,94 €	490,07 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 123,20 €	1,77 €	0,00 €	3 121,43 €
Abirateronacetat 1 000 mg	28 FTA	152,99 €	1,77 €	11,21 €	140,01 €
Prednison 5 mg	100 TAB	16,74 €	1,77 €	0,43 €	14,54 €
Prednisolon 5 mg	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; FER = Fertigspritzen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IMP = Implantat; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Steuer: 15. Dezember 2025

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, sind 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 „Hilfsteuer“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfsteuer 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 folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfsteuer. 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 Hilfsteuer.

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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von

Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist 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 Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Androgendeprivationstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

- Fachinformation zu Darolutamid (Nubeqa); NUBEQA® 300 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2025
- Fachinformation zu Relugolix (Orgovyx); Orgovyx 120 mg Filmtabletten; Stand: September 2025

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

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 8. Oktober 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. August 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Darolutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. August 2025 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 13. November 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Dezember 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2026 statt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Dezember 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. Januar 2026 4. Februar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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) und

Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Darolutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgendeprivationstherapie)

Vom 19. Februar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 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 22. Januar 2026 (BAnz AT 13.03.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Darolutamid gemäß dem Beschluss vom 21. September 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Darolutamid

Beschluss vom: 19. Februar 2026
In Kraft getreten am: 19. Februar 2026
BAnz AT 24.03.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Juli 2025):

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgen-deprivationstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Februar 2026):

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 Darolutamid und Docetaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie gegenüber der Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher von Darolutamid + Androgendeprivationstherapie (ADT) vs. Apalutamid + ADT über den Brückenkomparator Placebo + ADT

- Studie ARANOTE: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
- Studie TITAN: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Mortalität

Endpunkt	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT (Brückenkomparator)		Gruppenunter- schied
	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	446	n. e. 103 (23,1)	223	n. e. [33,8; n. b.] 60 (26,9)	0,81 [0,59; 1,12] 0,201

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-106), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT (Brückenkomparator)		Gruppenunter- schied
	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	525	n. e. 83 (15,8)	527	n. e. 117 (22,2)	0,67 [0,51; 0,89] 0,005
Adjustierter indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT					1,21 [0,79; 1,86] 0,375

Morbidität

Endpunkt	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT (Brückenkomparator)		Gruppenunter- schied
	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)					
keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich					
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)^b					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	446	n. e. [33,0; n. b.] 132 (29,6)	223	26,9 [17,5; n. b.] 91 (40,8)	0,64 [0,49; 0,83] < 0,001
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	525	n. e. 91 (17,3)	527	n. e. 106 (20,1)	0,84 [0,63; 1,11] 0,213
Adjustierter indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT					- ^c
symptomatische skelettale Ereignisse^d					
keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich					
Fatigue (BFI)					

Endpunkt	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT (Brückenkompator)		Gruppenunter- schied
	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT (Brückenkompator)		Gruppenunter- schied
	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
FACT-P					
keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT (Brückenkompator)		Gruppenunter- schied
	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	445	3,7 [2,9; 5,0] 405 (91,0)	221	3,3 [2,8; 5,2] 199 (90,0)	-
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	1,0 [1,0; 1,3] 507 (96,8)	527	1,7 [1,4; 1,9] 509 (96,6)	-

Endpunkt	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT (Brückenkomparator)		Gruppenunter- schied
	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	445	n. e. 105 (23,6)	221	n. e. 52 (23,5)	0,90 [0,64; 1,25] 0,524
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. 104 (19,8)	527	n. e. 107 (20,3)	0,91 [0,70; 1,20] 0,516
Adjustierter indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT					0,99 [0,64; 1,52] 0,950
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	445	n. e. 158 (35,5)	221	n. e. [26,6; n. b.] 79 (35,7)	0,90 [0,69; 1,18] 0,449
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. [23,5; n. b.] 223 (42,6)	527	n. e. [20,3; n. b.] 222 (42,1)	0,99 [0,83; 1,20] 0,961
Adjustierter indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT					0,91 [0,65; 1,27] 0,577
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	445	n. e. 27 (6,1)	221	n. e. 20 (9,0)	0,58 [0,32; 1,03] 0,060
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. 42 (8,0)	527	n. e. 28 (5,3)	1,41 [0,87; 2,27] 0,162
Adjustierter indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT					-

Endpunkt	Darolutamid + ADT bzw. Apalutamid + ADT		Placebo + ADT (Brückenkomparator)		Gruppenunter- schied
	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Spezifische unerwünschte Ereignisse^e					
Sturz (PT, UE)					
Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	445	n. e. 5 (1,1)	221	n. e. 2 (0,9)	1,11 [0,21; 5,71] 0,904
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. 39 (7,4)	527	n. e. 37 (7,0)	0,90 [0,57; 1,42] 0,658
Adjustierter indirekter Vergleich: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT					1,23 [0,22; 6,75] 0,8128 ^f
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Zeit bis zur 1. Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10). ^c Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt. ^d in der ARANOTE-Studie definiert als: Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen, neue symptomatische pathologische Knochenbrüche, Auftreten einer Rückenmarkskompression oder tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff; in der TITAN-Studie definiert: als Durchführung einer Knochenbestrahlung, neue symptomatische pathologische Fraktur, Auftreten einer Rückenmarkskompression oder chirurgischer Eingriff am Knochen. ^e 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. ^f Daten aus Modul 4A des pharmazeutischen Unternehmers vom 12. August 2025.					
Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus					

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

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

circa 2 590 – 3 640 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: 22. Januar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Darolutamid in Kombination mit ADT	
Darolutamid	45 945,94 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 284,16 € - 2 390,16 € 4 583,59 €
Gesamt	47 230,10 € - 50 529,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 284,16 € - 2 390,16 € 4 583,59 €
Apalutamid	34 924,37 €
Gesamt	36 208,53 € - 39 507,96 €
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 284,16 € - 2 390,16 € 4 583,59 €
Enzalutamid	40 690,07 €
Gesamt	41 974,23 € - 45 273,66 €
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 284,16 € - 2 390,16 € 4 583,59 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Abirateronacetat	1 825,13 €
Prednison oder Prednisolon	48,65 € - 53,07 €
Gesamt	3 157,94 € - 6 461,79 €
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 284,16 € - 2 390,16 € 4 583,59 €
Darolutamid	45 945,94 €
Docetaxel	2 940,42 €
ggf. Prednison oder Prednisolon	39,99 € - 43,62 €
Gesamt	50 170,52 € - 53 513,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025)

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel					
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 Darolutamid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Relugolix (Orgovyx)

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Darolutamid

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

19. Februar 2026

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgen-deprivationstherapie.

Patientengruppe

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Relugolix (Orgovyx)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 19. Februar 2026

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.“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Februar 2026 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 24.03.2026 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. August 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Darolutamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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, hormonsensitiv, K)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Darolutamid
- **Handelsname:** Nubeqa
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-08-15-D-1233

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.11.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.12.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 476,75 kB)

Modul 2

(PDF 333,97 kB)

Modul 3

(PDF 909,99 kB)

Modul 4

(PDF 6,47 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 14,92 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1252/>

17.11.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,26 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Darolutamid (Nubeqa)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Darolutamid in Kombination mit 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
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel

Stand der Information: Oktober 2024

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 § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.11.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,37 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 139,30 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.12.2025
 - Mündliche Anhörung: 12.01.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 **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 37,34 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 **08.12.2025** 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 - 2025-08-15-D-1233*). 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 12.01.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 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: Mitte Februar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kc

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. Januar 2026 um 16:03 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	05.12.2025
Johnson & Johnson	02.12.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	08.12.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.12.2025
Pfizer Pharma GmbH	08.12.2025
Astellas Pharma GmbH	08.12.2025
DGHO, DGU	09.12.2025

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						
Herr Dr. Dr. Dintsios	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Strauss	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Holzer	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Lange	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Johnson & Johnson						
Frau Dr. Heymann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Wortmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Griß	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Gerstner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Dr. Aichinger	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Astellas Pharma GmbH						
Herr Renninger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau PD Dr. Reichhart	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGU						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Prof. Dr. Hammerer	nein	nein	ja	nein	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	05. Dezember 2025
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 17. November 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Darolutamid (NUBEQA®) zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) [1].</p> <p>In seiner Nutzenbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Apalutamid + ADT auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo + ADT für erwachsene Männer mit mHSPC nicht belegt ist. Dieser Einschätzung stimmt BAYER nicht zu.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + ADT wurde ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT-Option Apalutamid + ADT anhand der TITAN-Studie durchgeführt. Aus der Sicht von BAYER ergibt sich anhand der statistisch signifikanten positiven Effekte in patientenrelevanten Endpunkten der Bereiche gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT.</p> <p>Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der ARANOTE-Studie sowie des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der ZVT in den einzelnen Endpunktkategorien noch einmal zusammengefasst:</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms liegen basierend auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Apalutamid in Kombination mit ADT vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Mortalität</u></p> <p>Mit dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Übergang in das metastasierte Stadium erfahren Patienten mit Prostatakarzinom einen bedeutenden Einschnitt. Da in dieser Phase keine Heilung mehr möglich ist, verfolgt die Behandlung einen rein palliativen Ansatz. Für die Patienten hat daher die Verlängerung des Gesamtüberlebens eine besonders hohe Relevanz und stellt das zentrale Therapieziel dar.</p> <p>Die ARANOTE-Studie zeigte, dass unter der Kombination aus Darolutamid + ADT weniger Patienten verstarben als unter einer alleinigen ADT. Im adjustierten indirekten Vergleich ergab sich für das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie Darolutamid + ADT und der ZVT Apalutamid + ADT.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Die Kombination aus Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT zeigte in der ARANOTE-Studie in der Endpunktkategorie Morbidität deutliche Vorteile, unter anderem eine signifikant längere Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes und der Schmerzbeeinträchtigung sowie numerische Vorteile bei symptomatischen skelettalen Ereignissen und prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren. Im adjustierten indirekten Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT konnten für diese Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt werden.</p> <p>Zusätzlich wurden im Dossier zur Nutzenbewertung ergänzend die in der ARANOTE-Studie erhobenen Endpunkte zur therapeutischen Effizienz dargestellt. Die analysierten Effizienz-Endpunkte –</p>	<p>Für den Vergleich über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo) schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie ARANOTE zum Vergleich von Darolutamid in Kombination mit ADT gegenüber ADT und die Studie TITAN zum Vergleich von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber ADT ein.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT nicht belegt.</p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor bzw. sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht gegeben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE besteht keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.</p> <p>Im Detail zeigt sich für das spezifische UE Sturz (PT) im indirekten Vergleich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich somit weder positive noch negative Effekte von Darolutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS), Zeit bis zur prostataspezifisches Antigen (PSA)-Progression, Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progressionsfreies Überleben 2 (Progression-free Survival 2, PFS2), Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden systemischen Therapie sowie PSA-Werte unterhalb der Nachweisgrenze – zeigen konsistent Vorteile für Darolutamid + ADT gegenüber einer alleinigen ADT. Insbesondere die statistisch signifikante Verzögerung des Übergangs in das kastrationsresistente Krankheitsstadium untermauert die Wirksamkeit von Darolutamid + ADT im Vergleich zu einer alleinigen ADT.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit mHSPC, gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) Gesamtscores, wurde unter der zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT im Vergleich zu einer ADT allein statistisch signifikant verlangsamt. Zudem zeigte sich auch ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT. Demnach ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.</p> <p><u>Verträglichkeit</u></p> <p>Die Kombination Darolutamid + ADT führte im Vergleich zur alleinigen ADT nicht zu einer Erhöhung des Gesamtrisikos unerwünschter Ereignisse. Die Sicherheitsprofile von Darolutamid + ADT und Placebo + ADT waren in der ARANOTE-Studie vergleichbar. Im</p>	<p>Apalutamid Kombination mit ADT. Ein Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indirekten Vergleich mit Apalutamid + ADT ergab sich sowohl für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als auch für das UE von besonderem Interesse (UESI) Hautausschlag jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich zur ZVT. Insgesamt besteht in der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.</p> <p>In der Gesamtschau der statistisch signifikanten positiven Effekte in patientenrelevanten Endpunkten ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT.</p> <p>BAYER möchte im Folgenden die Möglichkeit ergreifen, zu folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Allgemeine Anmerkungen: Datenverfügbarkeit• Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-P• Sicherheit, erhoben mittels UE, die zum Abbruch von der Studienmedikation führten• Spezifische unerwünschte Ereignisse• 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)
<p>I.8, Z. 7-14</p> <p>I.40, Z. 34 – I.41, Z. 18</p>	<p><u>Allgemeine Anmerkungen: Datenverfügbarkeit</u></p> <p>IQWiG-Nutzenbewertung:</p> <p>„Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU 4 Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TITAN (Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT) ▪ LATITUDE (Abirateronacetat + Prednis[ol]on + ADT vs. Placebo + ADT) ▪ ARCHES und China ARCHES (jeweils Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT). <p>Der pU entscheidet sich jedoch dafür, den indirekten Vergleich nur für die Studien ARANOTE und TITAN durchzuführen und damit für den Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT über den Brückenkompator Placebo + ADT.“</p> <p>„Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) [...]</p> <p>In einer solchen Situation sollen gemäß G-BA Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt werden [24]. Der vom pU stattdessen vorgelegte indirekte Vergleich zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung entspricht nicht den</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>I.41, Z. 25 – I.42, Z. 7</p> <p>I.50, Z. 3-5</p>	<p>Vorgaben des G-BA und wird somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sind im Dossier des pU für die Studie ARANOTE dargestellt, nicht jedoch für die Studie TITAN.“</p> <p>„Symptomatische skelettale Ereignisse [...]</p> <p>Grundsätzlich ist der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse für die Nutzenbewertung relevant. Im Dossier des pU fehlen jedoch für die Studie TITAN Angaben zum Auftreten der einzelnen Teilkomponenten. Diese Angaben wären zur Beurteilung der Ergebnisse dieses Endpunkts notwendig, um beispielsweise Aussagen über die Effektrichtung der Teilkomponenten machen zu können. Somit liegen für die Studie TITAN keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor, der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich wird somit nicht herangezogen.“</p> <p>„Für die Endpunkte der Kategorie stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3), symptomatische skelettale Ereignisse, Fatigue (erhoben mittels BFI) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor.“</p> <p>Anmerkung:</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Wahl der ZVT für den indirekten Vergleich</u></p> <p>Wie im Dossier zur Nutzenbewertung dargelegt, wurde ein indirekter Vergleich mit derjenigen ZVT gewählt, bei der eine ausreichende Vergleichbarkeit zwischen den Studien und damit eine für die Nutzenbewertung ausreichend hohe Ergebnissicherheit bestehen würde [2].</p> <p>Ein indirekter Vergleich gegen Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT anhand der RCT LATITUDE wurde ausgeschlossen, da dort nur Hochrisikopatienten eingeschlossen wurden und somit nur ein Teil des Anwendungsgebiets von Darolutamid + ADT abgedeckt ist. Zudem weicht der Zeitraum der Studie mit dem Beginn im Jahr 2013 im Vergleich zur RCT ARANOTE, welche im Jahr 2021 begonnen hatte, stark ab, so dass eine mögliche Verzerrung aufgrund Änderungen im Versorgungskontext nicht auszuschließen war.</p> <p>Ebenso wurde der indirekte Vergleich gegen Enzalutamid + ADT mittels der RCT ARCHES ausgeschlossen. Hauptgrund hierfür war die vergleichsweise kurze mediane Beobachtungsdauer von etwa 14 Monaten in der ARCHES-Studie im Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher den letzten verfügbaren verblindeten Datenschnitt darstellt. Der zweite verfügbare Datenschnitt weist aufgrund der Entblindung und des möglichen Behandlungswechsels</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Placebo in den Enzalutamid-Behandlungsarm ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für Endpunkte auf und ist daher trotz der deutlich längeren Beobachtungsdauer für den indirekten Vergleich ungeeignet.</p> <p>Die im Rahmen der Registerrecherche identifizierte Studie China ARCHES, in der Enzalutamid + ADT gegen Placebo + ADT ausschließlich in einer chinesischen Population verglichen wird, wurde ebenfalls nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen. Zum einen wird durch die rein chinesische Population eine unzureichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen, zum anderen liegen nur in sehr begrenztem Umfang Ergebnisse dieser Studie vor.</p> <p>Im Gegensatz dazu wurde die RCT TITAN, die einen indirekten Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT ermöglicht, als für entsprechend den Anforderungen an die Nutzenbewertung ausreichend vergleichbar mit der ARANOTE-Studie eingeschätzt – eine Einschätzung, die das IQWiG in seiner Nutzenbewertung teilt [1].</p> <p><u><i>Mangelnde Datenverfügbarkeit für TITAN-Studie</i></u></p> <p>Grundsätzlich stellen Dossiers zur Nutzenbewertung, die für eine ZVT veröffentlicht wurden, die beste verfügbare Quelle dar, um</p>	<p>Symptomatische skelettale Ereignisse</p> <p>Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse setzt sich in den Studien aus folgenden Teilkomponenten zusammen:</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten für einen indirekten Vergleich zu extrahieren, der die Anforderungen an die Nutzenbewertung erfüllt.</p> <p>In den Anmerkungen des IQWiG zu den Endpunkten stärkster Schmerz und symptomatische skelettale Ereignisse werden Auswertungen aufgeführt, die für die TITAN-Studie fehlen und dazu führen, dass jeweils der indirekte Vergleich zu diesen Endpunkten nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Im Dossier zur Nutzenbewertung der ZVT Apalutamid wurden für den stärksten Schmerz nur Responderanalysen zur bestätigten Verschlechterung oder Verbesserung vorgelegt [3]. Ähnlich verhält es sich mit dem Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse, für welchen im Rahmen des Apalutamid-Dossiers für die TITAN-Studie keine Angaben zum Auftreten der einzelnen Teilkomponenten gemacht wurden [3]. Beide Begebenheiten wurden allerdings im Verfahren zu Apalutamid weder durch das IQWiG noch durch den G-BA kritisiert [4, 5]. Die damalige IQWiG-Bewertung zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse lässt sich dahingehend interpretieren, dass in diesem Fall der Endpunkt trotz fehlender Angaben zu den einzelnen Teilkomponenten zumindest auf Einzelstudienbene geeignet war, um für einen indirekten Vergleich herangezogen zu werden.</p> <p>Solche Diskrepanzen zwischen Nutzenbewertungsverfahren – wie etwa auch die für die Nutzenbewertung geeignete</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie zur Linderung von Skelettsymptomen (ARANOTE) bzw. Durchführung einer Knochenbestrahlung (TITAN) • neue symptomatische pathologische Knochenbrüche (ARANOTE) bzw. Auftreten einer neuen symptomatischen pathologischen Fraktur (TITAN) • Auftreten einer Rückenmarkskompression (ARANOTE und TITAN) • tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff (ARANOTE) bzw. chirurgischer Eingriff am Knochen (TITAN) <p>Grundsätzlich ist der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse für die Nutzenbewertung relevant. Im Dossier fehlen jedoch für die Studie TITAN Angaben zum Auftreten der einzelnen Teilkomponenten. Diese Angaben wären zur Beurteilung der Ergebnisse dieses Endpunkts notwendig, um beispielsweise Aussagen über die Effektrichtung der Teilkomponenten machen zu können. Folglich liegen für die Studie TITAN keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor, der vom pharmazeutischen Unternehmer zu diesem Endpunkt vorgelegte indirekte Vergleich wird somit nicht herangezogen.</p> <p>Fatigue (BFI) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Responseschwelle für den FACT-P Gesamtscore betreffend (siehe separate Stellungnahme unten) – sind in der Regel auf Anpassungen der Verfahrensordnung oder der Methodik, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt, zurückzuführen und erschweren die Evidenzsynthese mittels generell adäquater indirekter Vergleiche. BAYER ist der Ansicht, dass eine Uneinheitlichkeit bei den angesetzten Bewertungsmaßstäben über mehrere Nutzenbewertungsverfahren hinweg bei der Bewertung von indirekten Vergleichen Berücksichtigung finden sollte, sofern es etwa durch die Verwendung aktualisierter Methodik nicht zu widersprüchlichen bzw. gegenläufigen Ergebnissen kommt und höchstens eine konservative Verzerrung aufgrund der zwangsläufigen Verwendung nicht mehr gültiger Methodik zu erwarten ist.</p> <p><u><i>Datenverfügbarkeit Fatigue und Gesundheitszustand</i></u></p> <p>In der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie ARANOTE wurden der Brief Fatigue Inventory (BFI) und der EQ-5D-Fragebogen nicht erhoben. Zur adäquaten Bewertung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der krankheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der ARANOTE-Studie neben dem Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) insbesondere der FACT-P als validiertes, indikationsspezifisches Instrument herangezogen. Die Ergebnisse</p>	<p>In der Studie ARANOTE wurden keine Daten zur Fatigue und zum Gesundheitszustand mittels BFI bzw. EQ-5D VAS erhoben. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher nicht möglich.</p> <p>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)</p> <p>Zum Endpunkt stärkster Schmerz legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich Responderanalysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ebenso wie zur bestätigten Verbesserung, jeweils um mindestens 2 Punkte vor. Für die Operationalisierung einer erstmaligen Verschlechterung lagen laut pharmazeutischem Unternehmer keine Ergebnisse vor.</p> <p>Die vorgelegten Responderanalysen sind in der vorliegenden Situation nicht für die Nutzenbewertung geeignet. In den Studien ARANOTE und TITAN sind die medianen Beobachtungsdauern im Interventions- und Kontrollarm zunächst hinreichend vergleichbar. Im Studienverlauf von ARANOTE zeigt sich jedoch ein kontinuierlicher, zwischen den Studienarmen differenzieller Rückgang des Anteils ausgefüllter Fragebogen, der sich nicht allein durch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten erklären lässt. Daher kann nicht sicher von hinreichend gleichen Beobachtungszeiten über den Studienverlauf ausgegangen werden. Eine unterschiedliche Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen ist insbesondere relevant, wenn sich für den</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum FACT-P wurden im Dossier zur Nutzenbewertung vollumfänglich aufbereitet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BAYER hat im Dossier zur Nutzenbewertung von Darolutamid + ADT bei Patienten mit mHSPC alle für die Nutzenbewertung erforderlichen Daten vorgelegt, sofern diese verfügbar waren.</p>	<p>jeweiligen Endpunkt dadurch eine unterschiedliche Anzahl an Erhebungen ergibt. In einer solchen Situation werden Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als sachgerecht angesehen. Die vorliegende Auswertung zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>Aufgrund des im Studienverlauf der ARANOTE sinkenden und zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklaufs des Fragebogens würde jedoch auch für diese Operationalisierung keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs bestehen.</p> <p>Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-9g)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für den indirekten Vergleich Responderanalysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. ersten Verbesserung vor. Beim Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz besteht aufgrund des im Studienverlauf der ARANOTE sinkenden und zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklaufs des Fragebogens besteht keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.</p> <p>Insgesamt liegen somit in der Endpunktkategorie Morbidität keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich der Studien ARANOTE und TITAN vor bzw. weisen die Endpunkte in der Studie</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ARANOTE ein hohes Verzerrungspotenzial auf, weshalb die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit nicht gegeben ist.
I.42, Z. 9-26	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-P</u></p> <p>IQWiG-Nutzenbewertung:</p> <p>„Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) legt der pU für den indirekten Vergleich in Modul 4 Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ebenso wie zur erstmaligen Verbesserung, jeweils um 10 Punkte vor.</p> <p>Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Gemäß Dossievorlage sollen für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit einer Responseschwelle von mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments vorgelegt werden. Die 15%-Responseschwelle des FACT-P-Gesamtscores (Skalenspannweite 156 Punkte) liegt bei 23,4 Punkten. Im Dossier des pU liegen ausschließlich für die Studie ARANOTE Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung um 23,4 Punkte vor, nicht jedoch für die Studie TITAN. Der vom pU stattdessen vorgelegte indirekte Vergleich zur</p>	FACT-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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte entspricht nicht den Angaben der Dossievorlage und wird somit nicht herangezogen.</p> <p>Anstelle von Responderanalysen besteht gemäß Dossievorlage außerdem die Möglichkeit, Analysen kontinuierlicher Daten darzustellen. Im jeweiligen Studienprotokoll waren sowohl für die Studie ARANOTE als auch für die Studie TITAN für den Endpunkt FACT-P Analysen zur Änderung im Vergleich zur Baseline präspezifiziert. Im Dossier des pU wurde jedoch für keine der beiden Studien Ergebnisse hierzu dargestellt und entsprechend kein indirekter Vergleich zu dieser Operationalisierung vorgelegt.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der ARANOTE-Studie war im direkten Vergleich zwischen Darolutamid + ADT und Placebo + ADT der Behandlungsunterschied hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens 10 Punkte statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,93], p-Wert: 0,0090). Im direkten Vergleich zwischen der ZVT Apalutamid + ADT und Placebo + ADT in der TITAN-Studie bestand für diese Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,02 [0,85; 1,22], p-</p>	<p>Zum FACT-P legt der pharmazeutische Unternehmer für den indirekten Vergleich Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ebenso wie zur erstmaligen Verbesserung, jeweils um 10 Punkte vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung sind Responderanalysen mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments vorzulegen. Die 15 %-Responseschwelle des FACT-P-Gesamtscores liegt bei 23,4 Punkten. Im Dossier liegen ausschließlich für die Studie ARANOTE Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung um 23,4 Punkte vor, nicht jedoch</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<p>Wert: 0,8539) [3]. Die mediane Zeit bis zu Verschlechterung lag in der ARANOTE-Studie unter Darolutamid + ADT bei 16,59 Monaten (bzw. bei 11,50 Monaten unter Placebo + ADT), in der TITAN-Studie betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Apalutamid + ADT 8,87 Monate (bzw. 9,23 Monate unter Placebo + ADT) [2, 3].</p> <p>Tabelle 1: Zeit bis zu Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im FACT-P Gesamtscore</p> <table border="1" data-bbox="288 842 1173 1394"> <thead> <tr> <th></th> <th>Patienten mit Ereignis n/M (%)</th> <th>Median (Monate) [95%-KI]</th> <th>HR [95%-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">ARANOTE</td> </tr> <tr> <td>Darolutamid + ADT</td> <td>236/446 (52,9)</td> <td>16,59 [12,45; 19,48]</td> <td rowspan="2">0,76 [0,61; 0,93] 0,0090</td> </tr> <tr> <td>Placebo + ADT</td> <td>136/223 (61,0)</td> <td>11,50 [8,67; 13,99]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">TITAN</td> </tr> <tr> <td>Apalutamid + ADT</td> <td>247/525 (47,0)</td> <td>8,87 [4,70; 11,11]</td> <td rowspan="2">1,02 [0,85; 1,22] 0,8539</td> </tr> <tr> <td>Placebo + ADT</td> <td>253/527 (48,0)</td> <td>9,23 [7,39; 12,91]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Indirekter Vergleich</td> </tr> <tr> <td>Darolutamid vs.</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0,74 [0,56; 0,98]</td> </tr> </tbody> </table>		Patienten mit Ereignis n/M (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	ARANOTE				Darolutamid + ADT	236/446 (52,9)	16,59 [12,45; 19,48]	0,76 [0,61; 0,93] 0,0090	Placebo + ADT	136/223 (61,0)	11,50 [8,67; 13,99]	TITAN				Apalutamid + ADT	247/525 (47,0)	8,87 [4,70; 11,11]	1,02 [0,85; 1,22] 0,8539	Placebo + ADT	253/527 (48,0)	9,23 [7,39; 12,91]	Indirekter Vergleich				Darolutamid vs.	-	-	0,74 [0,56; 0,98]	<p>für die Studie TITAN. Der vom pharmazeutischen Unternehmer stattdessen vorgelegte indirekte Vergleich zur Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte entspricht nicht den Anforderungen und wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
	Patienten mit Ereignis n/M (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert																																	
ARANOTE																																				
Darolutamid + ADT	236/446 (52,9)	16,59 [12,45; 19,48]	0,76 [0,61; 0,93] 0,0090																																	
Placebo + ADT	136/223 (61,0)	11,50 [8,67; 13,99]																																		
TITAN																																				
Apalutamid + ADT	247/525 (47,0)	8,87 [4,70; 11,11]	1,02 [0,85; 1,22] 0,8539																																	
Placebo + ADT	253/527 (48,0)	9,23 [7,39; 12,91]																																		
Indirekter Vergleich																																				
Darolutamid vs.	-	-	0,74 [0,56; 0,98]																																	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1" data-bbox="286 528 1176 603"> <tr> <td data-bbox="286 528 472 563">Apalutamid</td> <td data-bbox="472 528 734 563"></td> <td data-bbox="734 528 999 563"></td> <td data-bbox="999 528 1176 563">0,0345</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 563 1176 603">ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 624 1176 866">Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit Apalutamid + ADT, der im Rahmen des Dossiers zur Nutzenbewertung vorgelegt wurde, zeigte sich für diesen Endpunkt entsprechend ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98], p-Wert: 0,0345) (siehe Tabelle 1) [2].</p> <p data-bbox="286 887 1176 1375">Für die Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore wurde die MID von 10 Punkten als ein klinisch bedeutsamer und für den Patienten spürbarer Schwellenwert sowohl ankerbasiert als auch anhand verteilungsbasierter Kriterien validiert [6, 7]. Auch das IQWiG hat diesen Schwellenwert in der Vergangenheit bei Verfahren in der Indikation Prostatakarzinom als valide anerkannt und herangezogen [8]. Entsprechend wurden in den letzten beiden Verfahren im Anwendungsgebiet mHSPC zu Apalutamid und Enzalutamid vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer für die Auswertung des FACT-P Gesamtscores für die Responderanalyse lediglich der Schwellenwert von mindestens 10 Punkten für die Nutzenbewertung vorgelegt [3, 9]. Dieses Vorgehen wurde weder von IQWiG noch G-BA kritisiert und keine Analysen mit einem Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite</p>	Apalutamid			0,0345	ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall				
Apalutamid			0,0345							
ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall										

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(entsprechen 23,4 Punkte) nachgefordert. Als Konsequenz daraus liegen auf Seiten der ZVT Apalutamid keine Auswertungen zum FACT-P Gesamtscore unter Verwendung der nutzenbewertungsspezifischen 15%-Responseschwelle vor, die für einen indirekten Vergleich hätten herangezogen werden können.</p> <p>Dennoch wurde für die für ARANOTE-Studie eine Responderanalyse zum FACT-P Gesamtscore unter Verwendung der 15%-Responseschwelle von 23,4 Punkten durchgeführt [2]. Diese zeigte für die Zeit bis zur Verschlechterung im direkten Vergleich zu Placebo + ADT ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,66 [0,50; 0,87], p-Wert: 0,0034), wobei der beobachtete Effekt noch größer war als bei Verwendung der Responseschwelle von 10 Punkten (vgl. HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,93], p-Wert: 0,0090). Somit gibt es keinen Hinweis darauf, dass sich für den Endpunkt Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore bei einem indirekten Vergleich mit der TITAN-Studie auf Basis der 15%-Responseschwelle der für die Responseschwelle von 10 Punkten gezeigte Zusatznutzen gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT nicht bestätigen würde.</p> <p>Was die Alternative einer Analyse kontinuierlicher Daten angeht, so besteht auch hier die Situation, dass auf Seiten der ZVT Apalutamid und der Studie TITAN keine adäquaten Daten für einen indirekten</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich vorliegen. Im Dossier zur Nutzenbewertung von Apalutamid wurden ergänzend kontinuierliche Daten dargestellt, welche die mittlere Differenz zu Baseline sowie zugehörige Standardabweichungen zu den jeweiligen Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monate sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsendes zeigten. Für das zugrundeliegende Modell seien Werte zu Studienbeginn, Erhebungszeitpunkt und Behandlung als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte berücksichtigt worden. Für die festen Zeitpunkte 3, 6, 9 und 12 Monate wurden dazu jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) angegeben [3]. Es ist unklar, ob für das Behandlungsende die jeweils früheren Werte im Verlauf mitberücksichtigt wurden. Ebenso geht aus den Angaben nicht hervor, wie viele Patienten zum jeweiligen Analysezeitpunkt in die Analyse gingen und wie die Werte nach Behandlungsarmen verteilt waren. Insbesondere die Schwankungen, wie etwa ein Vorzeichenwechsel des Hedges' g zu Monat 9 und damit verbunden die deutliche Abhängigkeit der Ergebnisse von der Wahl des Analysezeitpunktes konnte daher nicht genau eingeordnet werden. Eine hinreichende Interpretierbarkeit der Ergebnisse wäre im Falle eines indirekten Vergleichs somit nicht gegeben. Darüber hinaus wurden im Rahmen der im Darolutamid-Dossier vorgelegten systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche keine anderen Veröffentlichungen mit geeigneten Analysen identifiziert [2]. Somit</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>war auch hinsichtlich der Analyse kontinuierlicher Daten für den FACT-P Gesamtscore ein indirekter Vergleich aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von Daten auf Seiten der ZVT Apalutamid nicht möglich.</p> <p>Wie im vorherigen Abschnitt bereits dargelegt, sollte eine Uneinheitlichkeit bei den angesetzten Bewertungsmaßstäben, die über mehrere Nutzenbewertungsverfahren hinweg besteht und Einschränkungen bei der Datenverfügbarkeit zur Folge hat, bei der Bewertung von indirekten Vergleichen Berücksichtigung finden, sofern es durch die Verwendung aktualisierter Methodik nicht zu widersprüchlichen bzw. gegenläufigen Ergebnissen kommt. Dies trifft insbesondere auf den vorliegenden Fall zu, in dem die vorgelegte Evidenz unter Verwendung einer weitläufig anerkannten und validierten sowie ehemals nutzenbewertungsrelevanten Responseschwelle generiert wurde. Derart valide Evidenz unbeachtet zu lassen, führt zu einer unzureichenden Einordnung der therapeutischen Bedeutung des zu bewertenden Arzneimittels und kann nicht im Sinne einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein.</p> <p>Insgesamt zeigt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-P Gesamtscores bei Patienten mit mHSPC ein Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT. Dieser Zusatznutzen wurde unter</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verwendung einer validierten Responseschwelle und auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs abgeleitet, der auch vom IQWiG generell für die Nutzenbewertung als adäquat akzeptiert wurde [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-P zeigt sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.</p>	
I.44, Z. 19-25	<p><u>Sicherheit, erhoben mittels UE, die zum Abbruch von der Studienmedikation führten</u></p> <p>IQWiG-Nutzenbewertung:</p> <p>„Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.“</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>In der ARANOTE-Studie zeigte der direkte Vergleich zwischen Darolutamid + ADT und Placebo + ADT einen numerischen Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum UE, die zum Abbruch von der Studienmedikation führten, was das hervorragende Sicherheitsprofil von Darolutamid bestätigt (HR [95%-KI]: 0,58 [0,32; 1,03], p-Wert: 0,0597).</p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. [10] zwischen Darolutamid + ADT und der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,87], p-Wert: 0,0195).</p> <p>Aufgrund des randomisierten, verblindeten Studiendesigns sowohl der Studie ARANOTE als auch der Studie TITAN ist davon auszugehen, dass die Entscheidung eines Therapieabbruches nicht aufgrund des Wissens über die Therapie getroffen werden konnte, sondern ausschließlich auf die Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels zurückzuführen ist. In der ARANOTE-Studie zeigte Darolutamid + ADT eine hohe therapeutische Effizienz – etwa gemessen anhand des rPFS – wodurch unter Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT das Risiko,</p>	<p>Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt in den Studien ARANOTE und TITAN zwar jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UE dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UE, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UE das betrifft, ist nicht abschätzbar. Somit besteht keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung nach dem Fine-Gray Modell zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE für die Studie ARANOTE vor, um den Einfluss konkurrierender Ereignisse auf den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE abzuschätzen. Für die Studie TITAN liegt jedoch keine entsprechende Analyse und somit auch kein entsprechend angepasster indirekter Vergleich vor.</p> <p>Davon unabhängig ist das Fine-Gray Modell eine mögliche Methode zum Umgang mit dem konkurrierenden Ereignis Tod bei</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen Krankheitsprogress zu erleiden, deutlich reduziert wurde. Entsprechend kam es im Vergleichsarm der ARANOTE-Studie vermehrt zu Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als Unerwünschten Ereignissen: 31,2% der Patienten brachen die Behandlung mit Darolutamid + ADT und 54,8% der Patienten die Behandlung mit Placebo + ADT aus anderen Gründen als UE ab. Während unter Darolutamid + ADT 26,9% der Patienten die Behandlung primär aufgrund eines radiologischen oder klinischen Progresses abbrachen, waren es unter Placebo + ADT 45,3% [2]. Bezüglich der Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten als Grund für den Therapieabbruch waren die Anteile zwischen den Studienarmen in der ARANOTE-Studie weitestgehend ausgeglichen [2]; der im Vergleich zur TITAN-Studie etwas höhere Anteil ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die ARANOTE-Studie zur Zeit der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurde. Wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung attestiert, ist aufgrund des verblindeten Studiendesigns nicht davon auszugehen, dass dies die Ähnlichkeit der Studien im Hinblick auf den indirekten Vergleich infrage stellt [1].</p> <p>Um den Einfluss dieser konkurrierenden Ereignisse auf den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf Seiten der ARANOTE-Studie abschätzen zu können, wurde für den Vergleich Darolutamid + ADT gegen Placebo + ADT entsprechend der Empfehlung des IQWiG ein Modell nach Fine and Gray</p>	<p>Endpunkten ohne Todesfolge. Beim Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt jedoch die methodische Besonderheit vor, dass die interessierenden Ereignisse (relevante Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen) auch nach dem Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen, wie beispielsweise nach einer klinischen Progression der Erkrankung, noch auftreten können, aber nicht mehr erhoben werden. Diese Unsicherheiten aufgrund unvollständiger Beobachtungen kann eine Sensitivitätsanalyse mittels des Fine-Gray Modells nicht ausräumen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durchgeführt [11], welches eine sehr konsistente Richtung zur Analyse des Cox Proportional Hazards Modell aufweist (HR [95%-KI]: 0,65 [0,37; 1,16]) [12]. Aufgrund der Ähnlichkeit hinsichtlich der Effektgröße und Lage des Konfidenzintervalls im Vergleich zum Cox Proportional Hazard Modell (vgl. HR [95%-KI]: 0,58 [0,32; 1,03]) wird auf Seite der ARANOTE-Studie von keiner wesentlichen Verzerrung ausgegangen. Zur Durchführung einer analogen Analyse zur Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse auf Seite der TITAN-Studie standen keine Daten zur Verfügung. Dennoch ist aus Sicht von BAYER die Ergebnissicherheit des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, hoch genug, um im indirekten Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten zu können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt für den vorgelegten indirekten Vergleich eine für eine Ableitung des Zusatznutzens ausreichend hohe Ergebnissicherheit. Es ergibt sich für diesen Endpunkt entsprechend, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT.</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>I.39, Z. 3-20</p> <p>I.40, Z. 19-21</p>	<p><u>Spezifische unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>IQWiG-Nutzenbewertung:</p> <p>„In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende UEs (SUEs) ▫ schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) ▫ Abbruch wegen UEs ▫ Sturz (bevorzugter Begriff [PT], UEs) ▫ gegebenenfalls weitere spezifische UEs“ <p>„Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs ausgewählt, da für alle UE-Endpunkte die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt sind [...].“</p> <p>Anmerkung:</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von BAYER ist es nicht ganz ersichtlich, warum in der Bewertung des IQWiG der Preferred Term (PT) Sturz scheinbar besonders hervorgehoben wird. Das Ereignis Sturz stellte, neben anderen UE, sowohl in der ARANOTE-Studie als auch in der TITAN-Studie ein UESI dar, jedoch zeigten sich in beiden Studien keine Auffälligkeiten hinsichtlich dieses Ereignisses. Es wird davon ausgegangen, dass es sich in der Nutzenbewertung um eine exemplarische Erwähnung des Ereignisses Sturz handelt, da laut IQWiG „für alle UE-Endpunkte die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs [...] nicht erfüllt sind“ [1].</p> <p>Gemäß IQWiG-Bewertung seien die Anforderungen an die Ergebnissicherheit nicht erfüllt, da in beiden Studien die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt war. Sowohl in der ARANOTE-Studie als auch in der TITAN-Studie wurden, mit Ausnahme von schwerwiegenden UE (SUE) mit Zusammenhang zur Behandlung, bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet. BAYER widerspricht der Ansicht des IQWiG, dass dieser Umstand pauschal zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials aller spezifischen UE führt. Zunächst einmal ist anzuführen, dass die Nachbeobachtung von UE in den Studien ARANOTE und TITAN analog gehandhabt wurde, was für die Vergleichbarkeit der Studien und somit auch für</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Ergebnissicherheit spricht. Darüber hinaus ist für Ereignisse der System Organ Class (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes trotz einer Nachverfolgung beschränkt auf 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studieneben auszugehen. Ereignisse dieser SOC, wie etwa Hautausschlag, die potenziell mit der Studienmedikation zusammenhängen, treten mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb dieser 30 Tage nach letzter Dosis auf, und sind von Patienten unmittelbar wahrnehmbar bzw. identifizierbar. Hierbei ist auch zu beachten, dass die effektive Halbwertszeit von Darolutamid und Metaboliten ca. 18-20 Stunden beträgt und 95% einer Dosis innerhalb von 7 Tagen eliminiert werden [13]. Für die Vergleichstherapie Apalutamid beträgt die effektive Halbwertszeit ca. 3 Tage, und es kann bis zu 70 Tage dauern, bis 89% von Apalutamid und Metaboliten eliminiert sind [14]. Hieraus ergibt sich vor dem Hintergrund der Nachbeobachtungszeit bei der Betrachtung der UE im vorgelegten indirekten Vergleich eine potenzielle Verzerrung zum Nachteil von Darolutamid, für das trotzdem statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zu Apalutamid zu beobachten waren.</p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich von Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich für das UESI Hautausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 4,3% vs. 3,6%, TITAN: 27,1% vs.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>8,5%, HR [95%-KI]: 0,31 [0,13; 0,76], p-Wert: 0,0100). Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich auch in der gesamten SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie dem PT Ausschlag. Zudem war für häufige schwere UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes im indirekten Vergleich ein deutlicher numerischer Vorteil für Darolutamid + ADT (ARANOTE: 0,9% vs. 0,0%, TITAN: 7,1% vs. 0,8%, RR [95%-KI]: 0,48 [0,02; 10,59], p-Wert: 0,6427) zu beobachten, der nicht statistisch signifikant war.</p> <p>Die verbesserte Verträglichkeit von Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid, die sich auch in der signifikant geringeren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt, stellt für Patienten mit mHSPC einen echten und den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechenden Zusatznutzen dar, insbesondere vor dem Hintergrund der im Vergleich zur ZVT verbesserten Erhaltung der Lebensqualität und der hinsichtlich Mortalität und Morbidität vergleichbaren Wirksamkeit.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für das UESI Hautausschlag besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	<p>Benennung von Relugolix® als Kombinationspartner</p> <p>Entwurf des G-BA für das Stellungnahmeverfahren:</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 [15].</p> <p>Position von BAYER:</p> <p>Die Rechtsgrundlage für die Benennung von Kombinationen ist § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach scheidet eine Benennung allerdings aus, wenn die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen hat. In diesem Fall erwarten wir auch hier entsprechend einen beträchtlichen Zusatznutzen, wie auch im eingereichten Dossier sowie in den allgemeinen Anmerkungen der eingereichten Stellungnahme dargelegt [2]. Damit scheidet eine Kombinationsbenennung für Darolutamid aus.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>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.</p> <p>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der</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>Rücknahme des Entwurfs für die Benennung einer Kombinationstherapie im Sinne des § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V von Darolutamid mit Relugolix®.</p>	<p>G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in</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>Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p>Kombinationspartner</p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p>Benennung</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p>Ausnahme von der Benennung</p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p>Rechtswirkungen der Benennung</p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist 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 Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen</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>Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</p> <p><u>Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)</u></p> <p>Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Androgendeprivationstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom.</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>Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.</p> <p>Referenzen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fachinformation zu Darolutamid (Nubeqa); NUBEQA® 300 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2025• Fachinformation zu Relugolix (Orgovyx); Orgovyx 120 mg Filmtabletten; Stand: September 2025 <p>Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL</p> <p>Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Darolutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9047/2025-11-17_Nutzenbewertung-IQWiG_Darolutamid_D-1233.pdf. [Zugriff am: 20.11.2025]
2. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Darolutamid (NUBEQA®). Modul 4A. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9045/2025_08_12_Modul4A_Darolutamid.pdf. [Zugriff am: 20.11.2025]
3. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Apalutamid (Erleada®). Modul 4A. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3560/2020-02-24_Modul4A_Apalutamid.pdf. [Zugriff am: 20.11.2025]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3561/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf. [Zugriff am: 20.11.2025]
5. 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: 20.11.2025]
6. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health. 2009;12(1):124-9.
7. 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.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf. [Zugriff am: 20.11.2025]
9. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Enzalutamid (Xtandi™). Modul 4B. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4775/2021_05_27_Modul4B_Enzalutamid.pdf. [Zugriff am: 20.11.2025]
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter:

- https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 20.11.2025]
12. Bayer AG. Zusatzanalysen der Studie ARANOTE. UE, die zum Abbruch von der Studienmedikation führten (Competing Risk Analyse). 2025.
 13. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2025.
 14. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten, Stand der Information: Januar 2025.
 15. 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. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9048/2025-11-17_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Darolutamid_D-1233.pdf. [Zugriff am: 25.11.2025]

5.2 Stellungnahme der Johnson & Johnson

Datum	02.12.2025
Stellungnahme zu	Nubeqa® / Darolutamid Vorgangsnummer 2025-08-15-D-1233
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berechtigung zur Stellungnahme:</p> <p>Johnson & Johnson nimmt im Folgenden zu der am 17. November 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Darolutamid (Nubeqa®) zur Behandlung erwachsener Männer mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC), im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Johnson & Johnson ist Zulassungsinhaber von Abiraterone (Zytiga®) indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT).b) Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.c) Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Johnson & Johnson ist Zulassungsinhaber von Apalutamid (Erleada®) indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none">a) zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisenb) zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) <p>Johnson & Johnson ist Zulassungsinhaber von Niraparib (Akeega®) indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none">a) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. <p>Vor diesem Hintergrund ist Johnson & Johnson berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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.26f	<p>Nachbeobachtungszeit für PRO Endpunkte</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>"In beiden Studien sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (mit Ausnahme des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse in der Studie TITAN) systematisch verkürzt"</p> <p>[...]</p> <p>"Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden"</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die vom IQWiG geforderte lebenslange Nachbeobachtung von Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen wird von Johnson & Johnson sowie medizinischen Experten als weder zielführend noch umsetzbar angesehen. Dieser Standpunkt wurde bereits in der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Verfahren zu Nivolumab dargelegt. Die DGHO hebt hervor, dass eine langfristige Erhebung solcher Endpunkte durch zahlreiche externe Faktoren erheblich verzerrt wird. Dazu zählen insbesondere die Auswirkungen von nachfolgenden Therapien, die Patienten nach dem Ende der Studienbehandlung erhalten. Diese Therapien können die Ergebnisse der ursprünglichen Studie überlagern und verfälschen, sodass eine klare Zuordnung der Effekte zur Studienintervention nicht mehr möglich ist. Darüber hinaus spielen individuelle Faktoren wie das fortschreitende Lebensalter, Veränderungen in der Ernährung oder die allgemeine Versorgung der Patienten eine Rolle, die ebenfalls die erhobenen Daten beeinflussen und deren Aussagekraft erheblich einschränken. (1)</p> <p>In der mündlichen Anhörung zu diesem Verfahren wurde zudem diskutiert, dass es ethisch und praktisch nicht vertretbar ist, von schwer erkrankten Patienten, die sich häufig in einem palliativen Krankheitsstadium befinden, zu verlangen, bis zu ihrem Lebensende regelmäßig Fragebögen zur Lebensqualität auszufüllen. Diese Patienten sind oft stark belastet durch ihre Erkrankung und die damit verbundenen Behandlungen, sodass zusätzliche Anforderungen wie die kontinuierliche Teilnahme an Studierhebungen eine unzumutbare Belastung darstellen. (2)</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein weiterer wesentlicher Aspekt, der gegen eine lebenslange Nachbeobachtung spricht, ist organisatorischer Natur. In der Onkologie ist es üblich, dass Patienten nach einem Krankheitsprogress die klinische Studie verlassen, um alternative Therapieoptionen wahrzunehmen, beispielsweise im Rahmen einer anderen klinischen Studie eines anderen pharmazeutischen Unternehmens. Sobald Patienten die ursprüngliche Studie verlassen haben, ist es nicht mehr möglich, regelmäßige Untersuchungen zur Erfassung von Morbiditätsendpunkten durchzuführen oder Lebensqualitätsfragebögen zu erheben. Dies führt zwangsläufig zu einer erheblichen Datenlücke, die die Aussagekraft der Ergebnisse weiter einschränkt.</p> <p>Darüber hinaus ist die Erhebung von Endpunkten über das Ende der Behandlung hinaus methodisch problematisch. Nach dem Abschluss der Studienbehandlung können die erhobenen Daten durch nachfolgende Therapien oder andere externe Einflüsse verfälscht werden, sodass die Ergebnisse nicht mehr eindeutig der ursprünglichen Intervention zugeordnet werden können. Dies erschwert eine klare und verlässliche Interpretation der Daten.</p> <p>Zusammenfassend ist eine generalisierte lebenslange Nachbeobachtung von Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen weder ethisch vertretbar noch methodisch sinnvoll. Die Belastung der</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

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>Patienten, die organisatorischen Herausforderungen und die methodischen Einschränkungen machen eine solche Vorgehensweise in diesem Studiensetting nicht durchführbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine lebenslange Nachbeobachtung von Endpunkten wie Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen ist aufgrund von Verzerrungsfaktoren, den Erwartungen schwer erkrankter Patienten sowie organisatorischen Einschränkungen weder zielführend noch umsetzbar. Daher sollte eine solche Forderung nicht grundsätzlich erhoben werden.</p>	

Literaturverzeichnis

2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Nivolumab Ipilimumab Ösophaguskarzinom Stellungnahme. 2022. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/nivolumab/nivolumab-ipilimumab-oesophaguskarzinom-stellungnahme-20220822.pdf> (abgerufen 24.11.2025)

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stenografisches Wortprotokoll: Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Nivolumab; Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. September 2022 von 10:00 Uhr bis 10:54 Uhr. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-832/2022-09-05_Wortprotokoll_Nivolumab_D-823.pdf (abgerufen 24.11.2025)

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	08. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Darolutamid
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapeutischer Bedarf Wir teilen die Einschätzung des pU, dass für mHSPC-Patienten, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, ein erheblicher therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen besteht. Ziel sollte sein, das Fortschreiten der Erkrankung und die Verschlechterung der Symptomatik zu verzögern, eine gute Verträglichkeit sicherzustellen und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Indirekter Vergleich Aus Sicht von MSD sollte der indirekte Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Darolutamid (Nubeqa)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> 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 17. November 2025 eine Nutzenbewertung zu Darolutamid (Nubeqa) von Bayer Vital GmbH im neuen Anwendungsgebiet veröffentlicht.</p> <p>Darolutamid ist unter anderem zugelassen für erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA 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 Darolutamid und Docetaxel fest.</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung die Ergebnisse eines nach Bucher adjustierten indirekten Vergleichs dar. Zwar seien die beiden Studien insgesamt ähnlich hinsichtlich des Studiendesigns und auch der Patientenpopulationen. Es lägen jedoch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studien Daten mit ausreichender Ergebnissicherheit vor, die einen aussagekräftigen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen würden. Hier würde sich jedoch kein signifikanter Unterschied zeigen. Aus diesem Grund sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller hat im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.</p>	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</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:

5.5 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Darolutamid / Nubeqa®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
S. I.27ff, Tabelle 9/ S. I.44, Zeile 19 - 25/ S. I.45, Zeile 4- 9	<p>Anmerkung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + Androgendeprivationstherapie (ADT) einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Studien ARANOTE und TITAN vor. Die Studie ARANOTE ist eine noch laufende, doppelblinde randomisierte klinische Studie (RCT) zum Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT. Die Studie TITAN ist eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT.</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Dossierbewertung für beide Studien an, dass für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliege, aber dennoch die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt sei: „Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als [unerwünschten Ereignissen] UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar“.</p>	<p>Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt in den Studien ARANOTE und TITAN zwar jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für die Endpunkte eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UE dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UE, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UE das betrifft, ist nicht abschätzbar. Somit besteht keine ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung nach dem Fine-Gray Modell zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE für die Studie ARANOTE vor, um den Einfluss konkurrierender Ereignisse auf den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE abzuschätzen. Für die Studie TITAN liegt jedoch keine entsprechende Analyse und somit auch kein entsprechend angepasster indirekter Vergleich vor.</p> <p>Davon unabhängig ist das Fine-Gray Modell eine mögliche Methode zum Umgang mit dem konkurrierenden Ereignis Tod bei</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tabelle 9 der Dossierbewertung lässt sich entnehmen, dass der größte Anteil der vorzeitigen Therapieabbrüche auf das Ereignis „Progression“ zurückgehen. Aus Sicht der Pfizer Pharma stellt die protokollgemäße Beendigung der Behandlung nach Progress, also aufgrund eines Versagens der Therapie, keinen vorzeitigen Abbruch der Therapie und kein konkurrierendes Ereignis zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE dar.</p> <p>Im Gegensatz dazu stellen die Abbruchgründe „Tod“ und „Rücknahme des Einverständnisses“ tatsächlich konkurrierende Ereignisse zum Endpunkt „Abbruch wegen UE“ dar. Allerdings sind die Anteile für diese beiden Ereignisse gering und liegen in beiden Studien und in jeweils beiden Armen bei $\leq 10\%$ für „Rücknahme des Einverständnisses“ und $\leq 3\%$ für „Tod“, was als in einem vertretbaren Rahmen anzusehen ist. Auch die Beobachtungsdauer nach Therapiebeendigung entspricht gängiger und international allgemein anerkannter Praxis. Das IQWiG stuft das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ als niedrig ein. Somit ergeben sich aus Sicht der Pfizer Pharma GmbH keine Gründe, diesen Endpunkt von der Nutzenbewertung auszuschließen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Endpunkten ohne Todesfolge. Beim Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE liegt jedoch die methodische Besonderheit vor, dass die interessierenden Ereignisse (relevante Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen) auch nach dem Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen, wie beispielsweise nach einer klinischen Progression der Erkrankung, noch auftreten können, aber nicht mehr erhoben werden. Diese Unsicherheiten aufgrund unvollständiger Beobachtungen kann eine Sensitivitätsanalyse mittels des Fine-Gray Modells nicht ausräumen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma 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)
	Bei der Bewertung des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ sollte Progression nicht als konkurrierendes Ereignis gewertet werden. Infolgedessen sollte der Endpunkt „Abbruch wegen UE“ sowie dessen Ergebnisse aus den Studien ARANOTE und TITAN berücksichtigt und für den indirekten adjustierten Vergleich herangezogen werden.	

5.6 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	08.12.2025
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 nachfolgend als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zu der am 17.11.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Darolutamid (Nubeqa) im neuen Anwendungsgebiet (Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgendeprivationstherapie) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Astellas ist Zulassungsinhaber von Enzalutamid (Xtandi), welches unter anderem im metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom zugelassen ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas

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.41f.	<p>Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ Zitat aus der Nutzenbewertung[1]:</p> <p>„Grundsätzlich ist der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse für die Nutzenbewertung relevant. Im Dossier des pU fehlen jedoch für die Studie TITAN Angaben zum Auftreten der einzelnen Teilkomponenten. Diese Angaben wären zur Beurteilung der Ergebnisse dieses Endpunkts notwendig, um beispielsweise Aussagen über die Effektrichtung der Teilkomponenten machen zu können. Somit liegen für die Studie TITAN keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor, der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich wird somit nicht herangezogen.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Astellas begrüßt, dass das IQWiG den adjustierten indirekten Vergleich im vorliegenden Verfahren grundsätzlich anerkennt und in die Nutzenbewertung einbezieht – allerdings sollten auch die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse herangezogen werden.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse setzt sich aus folgenden Teilkomponenten zusammen:</p>	<p>Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse setzt sich in den Studien aus folgenden Teilkomponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie zur Linderung von Skelettsymptomen (ARANOTE) bzw. Durchführung einer Knochenbestrahlung (TITAN) • neue symptomatische pathologische Knochenbrüche (ARANOTE) bzw. Auftreten einer neuen symptomatischen pathologischen Fraktur (TITAN) • Auftreten einer Rückenmarkskompression (ARANOTE und TITAN) • tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff (ARANOTE) bzw. chirurgischer Eingriff am Knochen (TITAN) <p>Grundsätzlich ist der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse für die Nutzenbewertung relevant. Im Dossier fehlen jedoch für die Studie TITAN Angaben zum Auftreten der einzelnen Teilkomponenten. Diese Angaben wären zur Beurteilung der Ergebnisse dieses Endpunkts notwendig, um beispielsweise Aussagen über die Effektrichtung der Teilkomponenten machen zu können. Folglich liegen für die Studie TITAN keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor, der vom pharmazeutischen</p>

Stellungnehmer: Astellas

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie zur Linderung von Skelettsymptomen (ARANOTE) bzw. Durchführung einer Knochenbestrahlung (TITAN) • neue symptomatische pathologische Knochenbrüche (ARANOTE) bzw. Auftreten einer neuen symptomatischen pathologischen Fraktur (TITAN) • Auftreten einer Rückenmarkskompression (ARANOTE und TITAN) • tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff (ARANOTE) bzw. chirurgischer Eingriff am Knochen (TITAN) <p>Die Einzelkomponenten sind somit in TITAN und ARANOTE vergleichbar.</p> <p>Weiterhin sind die Einzelkomponenten jeweils mit erheblicher Beeinträchtigung, Therapiewechseln, zusätzlicher Morbidität und oft Hospitalisierung verbunden. Unabhängig von der Ausprägung einzelner Komponenten markieren sie ein Scheitern der Symptomkontrolle und damit eine unmittelbar patientenrelevante Verschlechterung.</p> <p>Bei einer heterogenen Erkrankung wie dem mHSPC ist ein kombinierter Endpunkt geeignet, die komplexe Symptomatik und die klinische Gesamtbelastung zu erfassen. Hierbei spiegelt die gesammelte Erfassung symptomgetriebener Ereignisse die reale</p>	<p>Unternehmer zu diesem Endpunkt vorgelegte indirekte Vergleich wird somit nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Astellas

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgungsdynamik wider und ist in den verschiedenen Therapiesituationen des Prostatakarzinoms vom nmHSPC bis zum mCRPC etabliert[2–5]. Eine vollständige Aufschlüsselung der Teilkomponenten kann hilfreiche Einblicke bieten, ist aber nicht zwingend erforderlich, um die patientenrelevante Effektrichtung des kombinierten Endpunkts zu beurteilen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund erscheint es sachgerecht, die Ergebnisse im kombinierten Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse zu berücksichtigen. Dies erscheint trotz fehlender Darstellung der Einzelkomponenten in TITAN - insbesondere da die Definitionen über die Studien hinweg deckungsgleich sind und die Studien insgesamt als hinreichend ähnlich eingeschätzt werden - im vorliegenden Fall sachgerecht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse im patientenrelevanten kombinierten Endpunkt „symptomatische skelettale Ereignisse“ aus dem vorgelegten indirekten Vergleich sollten anerkannt und in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen werden. Die fehlende Aufschlüsselung der Einzelkomponenten stellt zwar eine methodische Limitation dar, sollte aber im Sinne der bestverfügbaren Evidenz nicht als Ausschlusskriterium für die klinische Relevanz des kombinierten Endpunkts gewertet werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Darolutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 08.12.2025] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9047/2025-11-17_Nutzenbewertung-IQWiG_Darolutamid_D-1233.pdf.
2. Scher, H. I. *et al.* Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1187–1197 (2012).
3. Beer, T. M. *et al.* Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **371**, 424–433 (2014).
4. Armstrong, A. J. *et al.* Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* **40**, 1616–1622 (2022).
5. Freedland, S. J. *et al.* Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* **389**, 1453–1465 (2023).

5.7 Stellungnahme der DGHO und DGU

Datum	8. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Darolutamid
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Darolutamid (Nubeqa®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem Arzneimittel. Darolutamid wurde jetzt zugelassen zur Behandlung des metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT). Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Sub- gruppe</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>Ergebnis- sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis- sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>- Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat oder - Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <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. Standard bei Pat. mit Fernmetastasen ist die Kombination 				Sub- gruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	-	- Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat oder - Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.	
Sub- gruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit																	
-	- Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid oder - Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat oder - Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von ADT mit Abirateron oder einem Inhibitors des Androgenrezeptorsignalwegs (ARPi) allein oder als Kombination mit Docetaxel entsprechend den Zulassungsbestimmungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist ARANOTE, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von ADT + Darolutamid gegenüber ADT + Placebo. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Darolutamid. • Unsere Anmerkungen beziehen sich auf schwerpunktmäßig auf den klinischen Nutzen von Darolutamid auf der Basis der Zulassungsstudie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Darolutamid führte zur statistisch signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zum PSA-Progress. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert. ○ Bei der Lebensqualität zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P ein Unterschied zugunsten Darolutamid ○ Die Rate schwerer Nebenwirkungen wurde durch Darolutamid nicht gesteigert, die Therapieabbruchrate lag etwas niedriger als im Kontrollarm. ○ In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Darolutamid den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). • Der pharmazeutische Unternehmer führte einen adjustierten, indirekten Vergleich der Daten von ARANOTE mit der ZVT (Apalutamid + ADT, TITAN) durch und leitet auf der Basis der Endpunktkategorien Sicherheit und Verträglichkeit den Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. <p>Darolutamid erweitert das Spektrum der wirksamen Arzneimittel bei Patienten mit HSPC, bei denen die Triple-Therapie mit Hinzunahme von Docetaxel nicht indiziert ist. Daten zum direkten Vergleich mit Arzneimitteln derselben Substanzklasse liegen nicht vor.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<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 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 erweiterte hormonablativ Therapie [2, 3]. Auf Grundlage von Daten aus randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien wurde der Nutzen einer Therapieintensivierung mit Docetaxel und/oder Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs Patienten mit mHSPC nachgewiesen [4-9].</p> <p>Der Therapiestandard für Patienten mit Fernmetastasen eines Prostatakarzinoms (mHSPCa) ist daher die Kombination einer ADT mit einem ARPI (Abirateron / Prednisolon oder Apalutamid oder Enzalutamid) oder die Kombination einer ADT mit Darolutamid und Docetaxel bzw. ADT mit Abirateron und Docetaxel.</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> <p>Tabelle 2: Darolutamid beim mHSPC</p> <table border="1" data-bbox="163 1262 1359 1372"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1262 315 1372">Erstautor / Jahr</th> <th data-bbox="315 1262 499 1372">Patienten</th> <th data-bbox="499 1262 613 1372">Kontrolle</th> <th data-bbox="613 1262 781 1372">Neue Therapie</th> <th data-bbox="781 1262 857 1372">N¹</th> <th data-bbox="857 1262 1025 1372">rPFS² (HR³)</th> <th data-bbox="1025 1262 1211 1372">PSA Progress⁴ (HR³)</th> <th data-bbox="1211 1262 1359 1372">ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	rPFS ² (HR ³)	PSA Progress ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ⁴)									<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	rPFS ² (HR ³)	PSA Progress ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ⁴)										

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ARANOTE [9], Dossier	hormonsensitiv, metastasiert (M1)	ADT + Placebo	ADT + Darolutamid	669 (2:1)	24,97 vs 42,2 ⁶ 0,54 ⁷ p < 0,0001	16,75 vs n.e. ⁸ 0,31 p < 0,0001	n.e vs n.e. ⁸ 0,81 n. s. ⁹	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² radiologisches progressionsfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PSA Progression - Zeit bis zum Anstieg, in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.e. - nicht erreicht; ⁹ n.s. – nicht signifikant;</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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 ARANOTE, eine multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Gesamtstudie umfasst 669 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Das Altersmedian lag bei 70 Jahren.</p> <p>Deutsche Zentren waren an ARANOTE nicht beteiligt.</p> <p>Die zweite Datenschnitt erfolgte am 10. Januar 2025.</p> <p>Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen</p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht in ihrer Gesamtheit den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Zu berücksichtigen sind jedoch unterschiedliche Eingangskriterien, z. B. betr. Pat. mit hoher Tumorlast bzw. hohem Progressionsrisiko.</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. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei der Erkrankung des

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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>metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu.</p> <p>Die vorliegenden Leitlinien sprechen sich übereinstimmend dafür aus, zusätzlich zur ADT eine Therapie mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Apalutamid, Enzalutamid oder Darolutamid in Kombination mit Docetaxel durchzuführen. Hintergrund dieser Empfehlungen ist, dass für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Apalutamid sowie Enzalutamid gegenüber einer alleinigen ADT sowie für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel und ADT relevante Vorteile im therapeutischen Nutzen gezeigt werden konnten. Zudem finden sich in den Leitlinien auch Empfehlungen für eine Kombinationstherapie (zusätzlich zur ADT) bestehend aus Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Docetaxel. Diese Kombination ist allerdings nicht zugelassen und</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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>kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Die Fachgesellschaften folgen in ihrer schriftlichen Äußerung den Empfehlungen der Leitlinien zu den einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen, nehmen dabei aber eine Einteilung der Patienten nach Eignung für eine Chemotherapie vor und empfehlen Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Apalutamid und Enzalutamid (jeweils zuzüglich zur ADT) nur für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind. Die von den Fachgesellschaften vorgenommene Einteilung der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten in Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind und Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, spiegelt sich jedoch nicht derart deutlich in den Leitlinienempfehlungen wider.</p> <p>In der 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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusatznutzen gegenüber der konventionellen ADT festgestellt (Beschluss vom 07.06.2018). In der Nutzenbewertung zu Apalutamid in Kombination mit ADT konnte im indirekten Vergleich 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 ADT im indirekten Vergleich 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). Mit Beschluss vom 21.09.2023 konnte für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber ADT in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon festgestellt werden.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung werden die Behandlungsoptionen Apalutamid, Enzalutamid</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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)
		sowie Darolutamid in Kombination mit Docetaxel - alle Behandlungsoptionen jeweils in Kombination mit ADT - 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 ADT eine weitere gleichermaßen geeignete Vergleichstherapie dar.
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von ARANOTE. Die Hinzunahme von Darolutamid führte nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Allerdings war die Anzahl der Ereignisse mit 24,4% der eingeschlossenen Pat. zum Datenschnitt niedrig.</p>	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms liegen basierend auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Apalutamid in Kombination mit ADT vor.
	<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>	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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>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>von Darolutamid in Kombination mit ADT gegenüber ADT und die Studie TITAN zum Vergleich von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber ADT ein.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels des validierten Fragebogens FACT-P als Gesamtscore und in den Teilskalen erhoben. Dabei zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P ein Unterschied zugunsten Darolutamid (Median 5,2 Monate; HR 0,66; p = 0,0034).</p>	<p>Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor bzw. sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht gegeben.</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><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse - Darolutamid [9]</i></p>	<p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE besteht keine</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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)																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 528 891 608">Adverse Event, No. of Patients (%)</th> <th colspan="2" data-bbox="891 528 1227 608">Darolutamide + ADT (n = 445)</th> <th colspan="2" data-bbox="1227 528 1368 608">Placebo + ADT (n = 221)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 608 891 687">Any adverse event</td> <td colspan="2" data-bbox="891 608 1227 687">405 (91.0)</td> <td colspan="2" data-bbox="1227 608 1368 687">199 (90.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 687 891 767">Serious adverse event</td> <td colspan="2" data-bbox="891 687 1227 767">105 (23.6)</td> <td colspan="2" data-bbox="1227 687 1368 767">52 (23.5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 767 891 847">Grade 3 or 4 adverse event</td> <td colspan="2" data-bbox="891 767 1227 847">137 (30.8)</td> <td colspan="2" data-bbox="1227 767 1368 847">67 (30.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 847 891 927">Grade 5 adverse event</td> <td colspan="2" data-bbox="891 847 1227 927">21 (4.7)</td> <td colspan="2" data-bbox="1227 847 1368 927">12 (5.4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 927 891 1046">Adverse event leading to permanent discontinuation of study drug</td> <td colspan="2" data-bbox="891 927 1227 1046">27 (6.1)</td> <td colspan="2" data-bbox="1227 927 1368 1046">20 (9.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1046 891 1161">Most common adverse events, occurring in ≥5% of patients in either group</td> <td data-bbox="891 1046 1021 1161">Any grade</td> <td data-bbox="1021 1046 1171 1161">Grade 3 or 4</td> <td data-bbox="1171 1046 1283 1161">Any grade</td> <td data-bbox="1283 1046 1368 1161">Grade 3 or 4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1161 891 1246">Anemia</td> <td data-bbox="891 1161 1021 1246">91 (20.4)</td> <td data-bbox="1021 1161 1171 1246">14 (3.1)</td> <td data-bbox="1171 1161 1283 1246">39 (17.6)</td> <td data-bbox="1283 1161 1368 1246">8 (3.6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1246 891 1326">Arthralgia</td> <td data-bbox="891 1246 1021 1326">55 (12.4)</td> <td data-bbox="1021 1246 1171 1326">5 (1.1)</td> <td data-bbox="1171 1246 1283 1326">25 (11.3)</td> <td data-bbox="1283 1246 1368 1326">0</td> </tr> </tbody> </table>				Adverse Event, No. of Patients (%)	Darolutamide + ADT (n = 445)		Placebo + ADT (n = 221)		Any adverse event	405 (91.0)		199 (90.0)		Serious adverse event	105 (23.6)		52 (23.5)		Grade 3 or 4 adverse event	137 (30.8)		67 (30.3)		Grade 5 adverse event	21 (4.7)		12 (5.4)		Adverse event leading to permanent discontinuation of study drug	27 (6.1)		20 (9.0)		Most common adverse events, occurring in ≥5% of patients in either group	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Anemia	91 (20.4)	14 (3.1)	39 (17.6)	8 (3.6)	Arthralgia	55 (12.4)	5 (1.1)	25 (11.3)	0	<p>ausreichende Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs.</p> <p>Im Detail zeigt sich für das spezifische UE Sturz (PT) im indirekten Vergleich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich somit weder positive noch negative Effekte von Darolutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Apalutamid Kombination mit ADT. Ein Zusatznutzen von Darolutamid in Kombination mit ADT ist daher nicht belegt.</p>
Adverse Event, No. of Patients (%)	Darolutamide + ADT (n = 445)		Placebo + ADT (n = 221)																																															
Any adverse event	405 (91.0)		199 (90.0)																																															
Serious adverse event	105 (23.6)		52 (23.5)																																															
Grade 3 or 4 adverse event	137 (30.8)		67 (30.3)																																															
Grade 5 adverse event	21 (4.7)		12 (5.4)																																															
Adverse event leading to permanent discontinuation of study drug	27 (6.1)		20 (9.0)																																															
Most common adverse events, occurring in ≥5% of patients in either group	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4																																														
Anemia	91 (20.4)	14 (3.1)	39 (17.6)	8 (3.6)																																														
Arthralgia	55 (12.4)	5 (1.1)	25 (11.3)	0																																														

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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)
	Urinary tract infection	52 (11.7)	8 (1.8)	17 (7.7)	1 (0.5)	
	Back pain	43 (9.7)	5 (1.1)	23 (10.4)	2 (0.9)	
	Increased aspartate aminotransferase	43 (9.7)	10 (2.2)	17 (7.7)	1 (0.5)	
	Constipation	42 (9.4)	0	16 (7.2)	0	
	Hot flush	41 (9.2)	0	16 (7.2)	0	
	Increased alanine aminotransferase	40 (9.0)	9 (2.0)	18 (8.1)	1 (0.5)	
	Pain in extremity	38 (8.5)	1 (0.2)	20 (9.0)	4 (1.8)	
	Hypertension	38 (8.5)	19 (4.3)	19 (8.6)	8 (3.6)	
	Bone pain	33 (7.4)	9 (2.0)	27 (12.2)	3 (1.4)	
	Increased weight	33 (7.4)	4 (0.9)	17 (7.7)	1 (0.5)	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	COVID-19	32 (7.2)	1 (0.2)	15 (6.8)	2 (0.9)	
	Increased alkaline phosphatase	30 (6.7)	0	13 (5.9)	3 (1.4)	
	Insomnia	28 (6.3)	0	6 (2.7)	1 (0.5)	
	Hyperglycemia	27 (6.1)	1 (0.2)	8 (3.6)	0	
	Fatigue	25 (5.6)	0	18 (8.1)	1 (0.5)	
	Increased creatinine	21 (4.7)	2 (0.4)	15 (6.8)	0	
	Headache	18 (4.0)	0	14 (6.3)	2 (0.9)	
	Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 war unter Darolutamid nicht signifikant erhöht. Seltener unter Darolutamid traten Fatigue und Kopfschmerzen auf.					
	Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag unter Darolutamid bei 6,1% vs 9,3% im Placebo-Arm.					

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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. 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 erfasst. Beim indirekten Vergleich mit Apalutamid wird die nicht ausreichende Ergebnissicherheit kritisiert.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Fachexperten für das fortgeschrittene Prostatakarzinom erstellt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<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 [10].</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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)
	ESMO-MCBS v1.1 für Darolutamid:3	
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Darolutamid wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit einer ADT, nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>7. Diskussion</p> <p>Die Therapie von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Entsprechend der aktuellen S3 Leitlinie soll bei Patienten mit (mHSPC) eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll zusätzlich zur Androgendeprivation Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll zusätzlich zur Androgendeprivation (ADT) eine Therapieerweiterung mit einem ARPI wie z.B. Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid oder Abirateron bzw Darolutamid+Docetaxel bzw. Abirateron+Docetaxel angeboten werden.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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>Darolutamid war bisher bei Hochrisiko-nmCRPCa Patienten auf der Basis der ARAMIS-Studie [9] zugelassen und im mHSPCa in Kombination mit Docetaxel auf der Basis der ARASENS-Studie [7, 8]. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Darolutamid führte gegenüber Placebo zu signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zum PSA-Progress. Beide Parameter wurden auch in anderen Zulassungsstudien in dieser Indikation verwendet. Im indirekten Vergleich ist die Wirksamkeit vergleichbar mit der Wirksamkeit von Apalutamid. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Darolutamid nicht signifikant verlängert. Auch nach 30 Monaten zeigte sich in der Kaplan-Meier-Kurve keine Separation der Studienarme. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass das Cross-over, die primäre Patientenselektion und auch der Einsatz der neuen Arzneimittel in der Indikation des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben können.</p> <p>Klinische Vorteile zeigten sich in weiteren sekundären Endpunkten, darunter einer verzögerten Zeit bis zum Übergang in ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HR 0,40 [95 %-KI 0,32 bis 0,51]) sowie einer verzögerte Zeit bis zum Fortschreiten der Schmerzen (HR 0,72 [95 %-KI 0,54 bis 0,96]).</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum von Darolutamid entspricht der Substanzklasse. Insbesondere die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Darolutamid gegenüber Placebo nicht gesteigert. Im indirekten Vergleich mit Enzalutamid und Apalutamid ist die Nebenwirkungsrate günstig.</p> <p><u>Welcher ARPi ist am besten geeignet?</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs vor und leitet daraus den Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. In Leitlinien sind wir zurückhaltender bei der Bewertung indirekter Vergleiche. Die zum Vergleich konzeptionell geeigneten Studien ARCHES (Enzalutamid) und TITAN (Apalutamid) wurden 2014 bzw. 2015 gestartet, schlossen jeweils etwa 1.100 Patienten ein und hatten bei einer 1:1 Randomisierung >500 Patienten in den Kontrollarmen.</p> <p>ARANOTE zeigt, dass Darolutamid + ADT die Morbidität beim mHSPC reduziert. Damit wird das Spektrum der wirksamen Arzneimittel um ein Präparat erweitert, welches mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil und mit einer gegenüber Placebo und ADT verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wird nicht erhöht.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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

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. Leitlinienprogramm Onkologie: S3 Leitlinie Prostatakarzinom, Version 8.0, 2025. AWMF Registernummer:043-022OL; [043-022OLI S3 Prostatakarzinom 2025-08.pdf](#)
3. Prostate cancer, EAU guideline 2025. [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2025 updated.pdf](#)
4. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 377:352-360, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1704174](#)
5. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al.: ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol 37:2974-2986, 2019. [10.1200/JCO.19.00799](#)
6. Chi K, Chowdhury S, Bjartell A, Chung B, Pereira de Santana Gomes A, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021;39(20): 2294-2303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914595/>
7. Hussain M, Saad F et al.: Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer N Engl J Med 386:1132-1142, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa211911](#)
8. Hussain M, Tombal B, Saad F et al.: Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. J Clin Oncol 41:3595-2607, 2023. PMID: [36795843](#)
9. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes A, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. J Clin Oncol. 2024;: JCO2401798. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39279580/>
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Darolutamid (D-1233)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. Januar 2026

von 16:03 Uhr bis 16:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Strauss

Herr Holzer

Frau Lange

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Grimm

Herr Prof. Dr. Hammerer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Griß

Frau Dr. Gerstner

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

Frau Dr. Aichinger

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

Herr Renninger

Frau Reichhart

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Frau Heymann

Frau Wortmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 16:03 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst Entschuldigung dafür, dass Sie eine halbe Stunde warten mussten, aber das ist die siebte Anhörung, und es hat ein wenig Verzug im Vorfeld gegeben. Zunächst ein frohes neues Jahr für Sie alle. Das kann man heute noch sagen. Wir sind jetzt bei der Anhörung Darolutamid, neues Anwendungsgebiet, Indikation metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom.

Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2025, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bayer Vital GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, der vfa und als weitere pharmazeutische Unternehmen Astellas Pharma, Johnson & Johnson, MSD Sharp & Dohme und Pfizer Pharma.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bayer Vital müssten anwesend sein Herr Dr. Dr. Dintsios, Herr Dr. Strauss, Herr Holzer und Frau Lange, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – er fehlt noch –, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm und Herr Professor Dr. Hammerer, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Griß – Fragezeichen – und Frau Dr. Gerstner, für Pfizer Pharma Frau Dr. Aichinger, für Astellas Pharma Herr Renninger und Frau Reichhart, für Johnson & Johnson Frau Heymann und Frau Wortmann sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, sofern das gewünscht ist, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Lange (Bayer Vital): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lange, Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Lange (Bayer Vital): Vielen lieben Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von uns noch ein frohes neues Jahr an Sie. Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, in der heutigen Anhörung mit Ihnen über Darolutamid zu sprechen. Bevor wir allerdings 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, bitte.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Mein Name ist Uwe Philipp Strauss. Ich arbeite als Arzt und Medical Advisor in der Abteilung Medizin/Onkologie bei der Firma Bayer Vital in Leverkusen und war zusammen mit meinen Kollegen für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich.

Herr Holzer (Bayer Vital): Schönen guten Tag. Mein Name ist Michael Holzer. Ich bin Biostatistiker und HTA-Manager und im vorliegenden Nutzendossier für die Methodik und Statistik verantwortlich. Damit gebe ich weiter an meinen Kollegen, Herrn Dintsios.

Herr Dr. Dr. Dintsios (Bayer Vital): Markos Dintsios. Ich leite bei Bayer den Bereich Strategy und Operations innerhalb von Market Access und gebe zurück an Frau Lange.

Frau Lange (Bayer Vital): Mein Name ist Denise Lange, und ich bin aus dem Market Access Bereich, wie von Herrn Dintsios gesagt, und zuständig für das vorliegende Dossier, womit ich jetzt starte.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist die nunmehr dritte Bewertung von Darolutamid und die zweite in der Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms, abgekürzt mHSPC genannt, dieses Mal in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie, kurz ADT.

In den beiden vorausgegangenen Bewertungen im fortgeschrittenen Prostatakarzinom wurde jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen in den bereits zugelassenen Prostatakrebsindikationen festgestellt. Die Grundlage der Erweiterung im metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom ist die ARANOTE-Studie, eine doppelblinde, randomisierte Studie mit 669 eingeschlossenen Patienten. Diese Studie wurde sorgfältig konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid in Kombination mit ADT zu untersuchen. Die Ergebnisse bestätigen eindrucksvoll die positiven Eigenschaften der Therapie und liefern robuste Daten, die die Grundlage für den indirekten Vergleich mit der TITAN-Studie bilden, auf den ich gleich noch zu sprechen kommen werde.

Doch was bedeutet metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom überhaupt? Das mHSPC betrifft nicht nur die Gesundheit der Patienten, sondern greift tief in ihr Leben und das ihrer Familien ein. Die Diagnose mHSPC bedeutet, dass der Krebs bereits Metastasen gebildet hat und eine Heilung nicht mehr möglich ist. In dieser Phase sind die Verzögerung des Fortschreitens in das Endstadium der Erkrankung bei gleichzeitiger Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Vermeidung von Komplikationen die zentralen Ziele der Therapie. Wir sind fest davon überzeugt, dass Darolutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie genau diese Ziele erreicht.

In einem indirekten Vergleich können zwei Studien unter der Annahme von Ähnlichkeit, Konsistenz und Homogenität über einen gleichen Komparator, auch Brückenkomparator genannt, miteinander verglichen werden. In dem von uns vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich werden die strengen Qualitätskriterien und Anforderungen erfüllt. Dieser Vergleich verbindet die Studien ARANOTE auf der einen Seite und TITAN, die Apalutamid plus ADT in derselben Indikation untersuchte, auf der anderen Seite über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo plus ADT.

Das IQWiG stimmt uns in seiner Bewertung in der Annahme zur hinreichenden Ähnlichkeit der Studien zu, was die Robustheit und Validität unserer Ergebnisse unterstreicht. In dem Vergleich haben wir uns die gesundheitsbezogene Lebensqualität als einen Endpunkt von entscheidendem Faktor für Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom angeschaut, da sie direkt beeinflusst, wie gut sie mit ihrer Erkrankung im Alltag zurechtkommen.

Dazu wird häufig der FACT-P als validierter und anerkannter Fragebogen herangezogen. Mit den uns zur Verfügung stehenden Daten konnten wir einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Darüber hinaus zeigt Darolutamid plus ADT ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil, das auf seiner einzigartigen Molekülstruktur beruht. Die Rate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, ist signifikant niedriger als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies bedeutet, dass mehr Patienten die Therapie länger fortsetzen können, was zu einer besseren Krankheitskontrolle und einer Erhaltung der Lebensqualität führt.

Besonders hervorzuheben ist der statistisch signifikante Vorteil von Darolutamid plus ADT im Vergleich zu Apalutamid plus ADT bei unerwünschten Ereignissen wie Hautausschlägen, die für die Patienten von hoher Relevanz sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Darolutamid in Kombination mit ADT nicht nur die Lebensqualität der Patienten verbessert, sondern auch die Möglichkeit bietet, die Therapie länger fortzuführen, was für die Patienten von entscheidender Bedeutung ist. Die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit und die hervorragende Verträglichkeit

kumulieren in einer verbesserten Lebensqualität, ohne dass die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigt wird.

Wir sind überzeugt, dass Darolutamid einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung der Behandlung von metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom-Patienten leistet. Auf Grundlage der statistisch signifikanten positiven Effekte in den patientenrelevanten Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit bei gleich guter Wirksamkeit sehen wir einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Darolutamid plus ADT. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion und Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lange, für diese Einführung. – Ich habe zwei Fragen. Die erste geht an die Kliniker. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme das, was Frau Lange gerade gesagt hat, dass wir hier ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil bei dem in Rede stehenden Wirkstoff sehen, dass aber Daten zum direkten Vergleich mit Arzneimitteln derselben Substanzklasse nicht vorliegen. Deshalb die Frage an die Kliniker: Gibt es in der klinischen Praxis Kriterien zur Auswahl zwischen den einzelnen Androgenrezeptor-gerichteten Substanzen bzw. Abirateron? Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt: Frau Lange, Sie haben gerade von einem beträchtlichen Zusatznutzen gesprochen, den Sie für sich in Anspruch nehmen. Bei der Zulassung haben wir gesehen, dass es leicht divergente Voten im CHMP gab. Eine relevante Anzahl von Mitgliedern hat sich gegen die Zulassung auf der Basis der ARANOTE-Studie ausgesprochen, weil man der Auffassung war, dass eine alleinige ADT in der EU nicht mehr als akzeptabler Therapiestandard zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Jahr 2020 angesehen werden konnte. Deshalb interessiert mich, wieso Sie sich damals dennoch für einen direkten Vergleich allein gegenüber ADT entschieden haben. Sie haben in Ihrer Einführung auf den indirekten Vergleich, den Sie noch zu bewerkstelligen versucht haben, hingewiesen. Aber das ist eine relevante Frage.

Aber die erste geht an die Kliniker: Gibt es irgendwelche Kriterien, an denen man sich festmachen könnte? Die Frage geht an Herrn Professor Hammerer und Herrn Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Lieber Herr Hecken, vielen Dank für diese Frage. Es gibt Unterschiede zwischen den einzelnen ARPI oder der Gabe von Abirateron. Diese Kombination ist der Standard; denn wir wissen, dass durch die kombinierte Behandlung der ADT und ARPI die Patienten in der Regel länger leben. Die unterschiedlichen Medikamente haben Nebenwirkungen. Enzalutamid zum Beispiel erhöht die Krampfschwelle und hat eine Fatigue, die die Patienten oft belastet. Das Apalutamid kann Hautveränderungen auslösen, die in der Tat für die Patienten belastend sind. Abirateron ist zum Beispiel kontraindiziert bei Patienten mit einer Leberfunktionsschädigung und wird üblicherweise auf nüchternen Magen genommen, hat Einfluss auf eine diabetogene Stoffwechsellage.

Von daher haben diese bisher verfügbaren Medikamente alle potenzielle Nebenwirkungen, die wir auch im klinischen Alltag sehen. Anhand der Daten der vorliegenden ARANOTE-Studie wissen wir, dass die Nebenwirkungen von Darolutamid in der Tat deutlich geringer sind und im Grunde genommen dem Placebo-Level entsprechen.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Grundsätzlich stimme ich den Ausführungen von Herrn Hammerer zu. Das sind die charakteristischen Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen, an die wir zumindest denken. Einen direkten Vergleich zwischen den Substanzen gibt es nicht. Ich glaube trotzdem, dass man aus den Daten ableiten kann, dass das Apalutamid etwas mehr Hautveränderungen als die anderen beiden Substanzen macht. Das mit der Krampfschwelle wird so kolportiert. Es geht in der älteren Population immer um die Frage, ob die Patienten häufiger stürzen oder nicht, was in der betroffenen Altersgruppe durchaus relevant ist.

Wie wir in der Stellungnahme ausgeführt haben, gibt es keinen direkten Vergleich zwischen den Substanzen. Wenn ich auf die Unterlagen schaue, bestärkt mich zumindest darin – Es ist darauf hingewiesen worden, dass sich die Substanz chemisch unterscheidet. Der indirekte Vergleich unterstützt mich zumindest in der Wahrnehmung, um das ganz vorsichtig zu formulieren, dass die Substanzen ähnlich effektiv sind. Dann würde man in erster Linie anhand des Nebenwirkungsprofils auswählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Jetzt haben wir, ich nehme an, zum zweiten Teil der Frage, Herrn Dr. Strauss vom pU.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Bei der Planung der Studie im Jahr 2019 war es in der Tat so, dass Leitlinien auf internationaler Ebene, aber auch auf nationaler Ebene eine Doublet-Therapie, also einen Androgenrezeptor-Pathway-Inhibitor plus ADT als Standardtherapie vorsahen. Nichtsdestotrotz sahen wir uns vor die Wahl gestellt, auch den Aspekt der Versorgungsrealität in den Ländern mit ins Kalkül zu ziehen. Hier muss man konstatieren, dass seinerzeit, also 2019, 2020 auf 2021, als die Studie mit der Rekrutierung begann, noch ein erheblicher Teil der Patienten mit einer ADT-Monotherapie behandelt wurde. Auch heutzutage und auch hier in Deutschland wird noch ein signifikanter Anteil der Patienten mit einer ADT-Monotherapie behandelt. Diese Abwägung galt es zu treffen. Die Firma hat entschieden, die ADT-Monotherapie als Vergleichsarm für die Phase-III-Zulassungsstudie in der Doublet-Therapie zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strauss. Ich nehme das zur Kenntnis. – Gibt es Fragen seitens der Bänke? – Herr Schmidt vom GKV-SV, bitte.

Herr Schmidt: Danke für die einleitenden Fragen, Herr Hecken. Wir haben auch Fragen. Vielleicht erst ein Kommentar von meiner Seite: Ich war auch ein bisschen überrascht, hier den alleinigen Vergleich gegen die ADT zu sehen, weil ich mir angeschaut habe, welche Nutzenbewertungsverfahren wir hier vorher schon gemacht haben. Die Studie ist 2021 gestartet. Da hatten wir bereits drei Nutzenbewertungsverfahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Eines davon hatte einen beträchtlichen Zusatznutzen. Danach kam jeweils kein direkter Vergleich mehr nach, aber immerhin indirekte Vergleiche.

Man muss jetzt feststellen, gerade wenn man sich Enzalutamid und Apalutamid mit Blick auf die Wirksamkeit anschaut – Damals lag ein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben vor. Ich glaube, das ist aktuell nicht der Fall, wenn ich das richtig in den Unterlagen gesehen habe. Deshalb wird wahrscheinlich relativ viel über Nebenwirkungen gesprochen.

Aber wir haben uns gefragt, wie die Zulassung dieser neuen Doublet-Kombination im Anwendungsgebiet hinsichtlich der klinischen Entscheidungen einzuschätzen ist, vor allem aber mit Blick auf die Chemotherapie. Welche Kriterien würde man hier im Anwendungsgebiet ansetzen, um zu differenzieren, dass Patienten nicht die Doublet-Therapie mit Darolutamid und Apalutamid erhalten, sondern davon abzugrenzen vielleicht auch die Dreifachkombination mit Docetaxel.

Die ist mit einer guten Wirksamkeit hier mit einer Studie aufgetaucht. Sie hatten damals, Herr Professor Hammerer, ich habe mir das noch einmal in der mündlichen Anhörung angesehen, vor allem zur Wirksamkeit, zu Subgruppenanalysen im Vergleich mit der Chemotherapie-Dublette ausgeführt. Wie ist das hier im Anwendungsgebiet? Welchen Patienten würde man eine Chemotherapie statt der Doublet-Therapie geben? Das war auch eine Kritik der EMA, dass die Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind, hier nicht ausgeschlossen worden sind. Dagegen hatte sich der Unternehmer positioniert. Welche Kriterien sind das? Könnten Sie für uns auch eine Schätzung vornehmen, wie viele Patienten in dieser Therapiesituation nicht für eine Chemotherapie geeignet sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Als erstes hat sich Herr Professor Grimm gemeldet. Danach gebe ich das Wort an Herrn Professor Hammerer, weil er direkt angesprochen wurde. Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Die Frage ist nicht, ob die Patienten für eine Chemotherapie geeignet sind. Viele Patienten sind für die Durchführung der Chemotherapie geeignet. Aber wir würden das unter Nutzen-Risiko-Gesichtspunkten eher nicht durchführen. Ich glaube, im klinischen Alltag gibt es eine relativ einhellige Meinung, dass Patienten, die High Volume-, High Risk- und de-novo-metastasiert sind, also diejenigen Patienten, die eine hohe Metastasenlast haben, die andere Kriterien wie eine viszerale Metastasierung, zum Beispiel Lebermetastasen oder Lungenmetastasen und einen entdifferenzierten Tumor haben – –

Wenn mehrere Risikofaktoren zusammenkommen, und so steht es in der Leitlinie, dass die Patienten entsprechend klassifiziert werden sollen, das sind meistens die, denen wir eine Chemotherapie eher nahelegen. Aber es gibt keine ganz harten Kriterien, um zu sagen, Chemotherapie ja oder nein. Wenn Sie einen jüngeren Patienten haben, der Hochrisikokriterien erfüllt, dann wissen Sie, der bekommt die Chemotherapie früh oder er bekommt sie irgendwann später, weil er mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu irgendeinem Zeitpunkt in den Progress gehen will (sic!). Aber es gibt keine ganz harten Kriterien.

Was wir heute nicht mehr geben, ist die Chemohormontherapie ohne Darolutamid. Das ist aus den Empfehlungen heraus. Das heißt, am Ende geht es immer um die Frage Triplette oder Dublette. Chemotherapie hat keinen besonders guten Ruf, obwohl es in der Regel für eine überschaubare Zeit ist, nämlich für sechs Zyklen, also 18 Wochen. Wie gesagt, das sind in der Regel Patienten, die mehrere negative Kriterien haben. Aber da gehen die Meinungen auseinander.

Wer keine heute Chemotherapie bekommt, und ich glaube, das ist die relativ einhellige Meinung, sind die Patienten, die keine Risikofaktoren haben. Low-Volume, niedriges Metastasenvolumen, Low-Risk und metachron metastasiert, also wo die Metastasen nach einer kurativ intendierten Therapie verzögert auftreten.

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

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Ich möchte das unterstützen, was Oliver Grimm gesagt hat. Wir diskutieren bei den Patienten, die eine sehr hohe Aggressivität haben, gemessen an der Art der Metastasierung, also viszerale Metastasen, sehr entdifferenzierte Tumore haben, denen bieten wir die Triple-Therapie an, also die Kombination aus Darolutamid plus Chemotherapie. Aber es ist, wie Herr Grimm richtig sagt, ein gewisser Graubereich. Sie brauchen auch die Compliance der Patienten. Viele Patienten sind primär zurückhaltend, wenn es um die Chemotherapie geht, wenn wir wissen, wir haben andere Therapieoptionen, mit denen wir ebenfalls mit einer sehr guten Lebensqualität ein sehr gutes Tumoransprechen erzielen können; denn wir müssen über die verschiedenen Therapieoptionen entsprechend der Zulassung aufklären. Das sind Gespräche, die wir mit den Patienten führen, in denen wir sagen, wir haben auf der einen Seite die Triple-Therapie, auf der anderen Seite die Kombination als duale Therapie. Es gibt keinen direkten Head-to-Head-Vergleich. Wir wissen aber aus retrospektiven Analysen, dass, wie gesagt, für aggressive Tumore eher eine Triple-Therapie geeignet wäre, im Umkehrschluss, wenn Sie Patienten ohne viszerale Metastasierung, keine sehr entdifferenzierten Tumore haben, dann würden wir primär immer eine duale Therapie empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hammerer. – Herr Strauss vom pU hat sich auch gemeldet.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Es wurde angesprochen, die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie ist sehr komplex. Es sind verschiedene Erwägungen auf Patientenebene, auf

Therapieebene zu treffen. Wenn es nur nach den absoluten Kontraindikationen gegenüber Docetaxel ginge, dann käme die überwiegende Mehrzahl der Patienten für eine Triple-Therapie in Frage. Aber die Realität ist komplexer, wie gesagt. Deshalb haben wir dies zum Beispiel nicht als Stratifizierungsfaktor in die Studie aufgenommen. Das war ein Kritikpunkt, dass man das nicht diesbezüglich balanciert untersucht hat. Aber die Komplexität dieses Kriteriums machte dies nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strauss. – Für Bayer noch Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dr. Dintsios (Bayer Vital): Bezogen auf die Frage von Herrn Schmidt: Wir haben rPFS als primären Endpunkt in unserer Studie gepowert und das OS als sekundären Endpunkt gehabt und knapp statistisch nicht erreicht. Das liegt unter anderem an den enormen Crossover-Raten.

Zu den indirekten Vergleichen: Wir haben auch international einen MAIC auf Basis einer Netzwerk-Metaanalyse gemacht, eine Methode, die in Deutschland nicht als favorisiert gilt, weil dort eigentlich eher adjustiert nach Bucher vorgehen. Dort haben wir alle Komparatoren im Indikationsgebiet in das Netzwerk eingeschlossen. Wir haben in den besagten Endpunkten, die wir heute diskutieren, überall best in class performt, sowohl bei der Lebensqualität als auch bei den Nebenwirkungen als auch bei der Mortalität. – Nur das als Randanmerkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt, Frage beantwortet? Weitere Frage, neue Frage?

Herr Schmidt: Danke an die Kliniker. Aber vielleicht die Frage noch einmal anders gestellt: Herr Grimm, ich konnte mich auch daran erinnern, dass Sie in der Vergangenheit schon ausgeführt haben, es ist nicht die Frage, ob die Patienten eine Chemotherapie bekommen, sondern eher wann. Aber wie viele Patienten im Kollektiv sind das, die frühzeitig für eine Chemotherapie infrage kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir wissen es nicht genau, wie viele es sind. Sie fragen nach der Versorgungsrealität, nehme ich an. Die Frage ist schwer zu beantworten. Als wir anfänglich die Triple-Therapie bekommen haben, waren die Dubletten schon da. Da war es bei den meisten Experten jedenfalls Konsens, dass das ganz wenig sind. Ich glaube, 20 Prozent ist eine Zahl, die wir heute eher als realistisch diskutieren. Aber ich kann es Ihnen nicht sagen.

Genauso haben wir nach wie vor immer noch einen relativ hohen Anteil, die offensichtlich eine ADT-Monotherapie in Deutschland bekommen, warum auch immer. Möglicherweise ist der Anteil mit ADT-Mono heute noch höher als der Anteil, der eine Chemotherapie bekommt, auch wenn das das andere Ende des Spektrums ist. Wir haben schlicht einfach und ergreifend keine belastbaren Zahlen. Ich würde annehmen, dass 20 Prozent realistisch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Ich schaue in die Richtung von Herrn Hammerer. Er nickt mit allen Vorbehalten.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Ich stimme zu. Ich sehe das genauso.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er stimmt mit allen Vorbehalten zu. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Spannend ist aber, dass von Herrn Grimm bestätigt wurde, was der pU ausgeführt hat, dass es heute noch einen relevanten Anteil nur mit ADT-Mono gibt. Das erstaunt mich fast mehr. Gibt es weitere Fragen?

Herr Schmidt: Vielleicht noch eine letzte kurze, auch angesichts der Zeit an den Unternehmer: Das IQWiG hat in den Raum gestellt, dass auch andere indirekte Vergleiche hätten angestrebt werden können. Apalutamid hat sich auch im Rahmen der Nutzenbewertung indirekt mit der

Chemo-Kombi verglichen. Enzalutamid hat das auch gemacht, sodass man zumindest mit Blick auf Enzalutamid die Frage stellen könnte, das hätte auch der Komparator sein können. Vielleicht können Sie etwas zu den Beweggründen sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Das übernimmt Herr Holzer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Holzer, bitte.

Herr Holzer (Bayer Vital): Tatsächlich haben wir uns das sehr detailliert angeschaut. Wie Sie sicher in der Nutzenbewertung gelesen haben, haben wir nach der zVT, nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine Recherche durchgeführt und dadurch verschiedene potenzielle randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert, die im weiteren Schritt noch einmal untersucht wurden, um die bestmögliche vergleichende Studie zu identifizieren.

Zunächst hatten wir noch die ARCHES für Enzalutamid und die LATITUDE von Abirateron identifiziert. Allerdings muss man dazu sagen, für die TITAN war klar die längste Beobachtungsdauer, die vergleichendste, also auch sehr nah an der Beobachtungsdauer der ARANOTE. Wir haben eine sehr große Studie. Wir haben eine sehr valide, sehr robuste Studie. Somit konnten wir den validesten und robustesten indirekten Vergleich führen und können damit einen sehr stabilen indirekten Vergleich nach Bucher zeigen, mit dem wir diesen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie klar bestätigt sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Holzer. – Herr Grimm zur Ergänzung, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir haben die Diskussion nach der Versorgungsrealität schon gehabt. Tatsächlich ist es, aber auch das ist nur meine Expertenwahrnehmung, glaube ich, so, dass sich das Apalutamid tatsächlich beim mHSPC, zumindest bis das Darolutamid jetzt als Dublette zugelassen worden ist, doch sehr gut etabliert hat. Ich glaube, dass das tatsächlich die am häufigsten eingesetzte Substanz ist.

Ein Argument, das zumindest immer ins Feld geführt wird, von wem auch immer, ist, dass das Enzalutamid auch eine spätere Zulassung hat. Das Abirateron wird, glaube ich, in Deutschland als Erstlinientherapie beim mHSPC wenig eingesetzt, weil Sie immer das begleitende Kortison dabei haben. Das muss zwingend dazugegeben werden. Ich glaube, das wird von vielen gescheut, auch wenn es heute generisch ist. Von daher glaube ich, dass das Apalutamid bisher jedenfalls den größten Stellenwert hat. Ich weiß nicht, Peter, vielleicht magst Du das noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grimm. – Herr Hammerer, bitte

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Es ist so, wie Oliver Grimm es sagt. Ich denke auch, dass das Apalutamid für die Indikation metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom den größten Anteil in Deutschland hat. Das Abirateron und das Enzalutamid sind auch in der metastasierten kastrationsresistenten Situation zugelassen. Das Problem mit dem Abirateron ist die Verabreichung auf nüchternen Magen und die zusätzliche Gabe des Prednison bzw. Prednisolon. Beim Enzalutamid ist eine etwas höhere Rate an Fatigue vorhanden und, wie gesagt, die Option, das später noch einzusetzen. Das ist sicherlich der Grund, warum die Kombination aus Apalutamid und einer ADT aktuell in Deutschland das ist, was am häufigsten eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hammerer. – Ich schaue in die Runde. Ich habe keine Frage mehr. Frau Lange, ich gebe Ihnen noch einmal das Wort für ein Schlusswort, sofern das gewünscht ist. Frau Lange, bitte schön.

Frau Lange (Bayer Vital): Das mache ich sehr gerne. Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst herzlichen Dank für die anregende Diskussion und Ihre wertvollen Fragen. Wir haben heute über die Behandlung des

metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms mit Darolutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie gesprochen.

Wir haben gezeigt, dass der indirekte Vergleich methodisch korrekt ist und dabei noch vollends transparent. Er entspricht den hohen Qualitätsstandards und Anforderungen, die an einen Vergleich über einen Brückenkomparator gestellt werden. Wir haben über die Flexibilität von Darolutamid gesprochen, über die Nebenwirkungen und auch das Studiendesign. Die Diskussion hat das ausgezeichnete Sicherheitsprofil von Darolutamid plus ADT hervorgehoben, insbesondere die signifikant niedrigere Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Entscheidend für die Patienten ist, dass, wie von den Klinikern bestätigt, die Therapie nicht nur effektiv ist, sondern auch eine hohe Verträglichkeit aufweist. Dies ermöglicht es den Patienten, die Behandlung fortzusetzen, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Wir haben gezeigt, dass sich beim UESI Hautausschlag klare Vorteile zeigen, die nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch und für die Patienten relevant sind. Vor diesem Hintergrund sehen wir Darolutamid in Kombination mit ADT als die wertvolle Therapieoption für metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom-Patienten, die einen beträchtlichen Zusatznutzen bietet und die Lebensqualität der Patienten nachhaltig verbessert. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Lange, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die beiden klinischen Experten. Wir werden das diskutieren und wägen. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 16:38 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: 2024-B-187 Darolutamid

Stand: Oktober 2024

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
- Relugolix: Beschluss vom 06.04.2023
- Darolutamid (Kombination mit Docetaxel und ADT): Beschluss vom 21.09.2023

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>Vorläufig geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Darolutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie.
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> 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	<p>Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist</p> <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-Analoga	
Degarelix L02BX02 Firmagon	<p>FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom. [...]
Relugolix	Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L02BX04 Orgovyx	
Buserelin L02AE01 Profact	Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat 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. • [...]
Triptorelin L01AA06 Pamorelin	ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • [...]
Weitere Hormontherapeutika	
Abirateron- acetat L02BX03 Zytiga	ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <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	Erleada ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT). • [...]
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 • [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Darolutamid L02BB06 Nubeqa	NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit: <ul style="list-style-type: none">• metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.• [...]
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: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	11
3.3 Leitlinien.....	34
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	73
Referenzen	76

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgen Deprivations-Therapie
AE	Adverse Event/Adverse Effect
AR	Androgen Receptor
ARSI	Androgen Receptor Signaling Inhibitor
ARAT	Androgen-Receptoraxis-Targeted
ARTA	Androgen Receptor Targeted Agents
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CADT	Continuous Androgen-Deprivation Therapy
EBRT	External Beam Radiotherapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	Emergency Care Research Institute
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GRH	Growth Hormone Recept
HR	Hazard Ratio
HVD	High-Volume Disease
IADT	Intermittent Androgen-Deprivation Therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LDH	Lactate Dehydrogenase
LoE	Level of Evidence
LVD	Low-Volume Metastatic Disease
mCSPC	Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PBO	Placebo
PFS	Progression-Free Survival
PSA	Prostate-Specific Antigen

RP	Radical Prostatectomy
rPFS	Radiographic Progression-Free Survival
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SoC	Standard of Care
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC).

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), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.06.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 3213 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 17 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Sathianathen NJ et al., 2020 [13].

Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Fragestellung

To assess the effects of early abiraterone acetate, in combination with systemic ADT, for newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

Methodik

Population:

- Men diagnosed with hormone-sensitive prostate cancer.
- 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:

- Abiraterone acetate and prednisone in combination with androgen deprivation therapy (using methods outlined under 'Comparator interventions' below).

Komparator:

- Androgen deprivation therapy alone (using luteinizing hormone-releasing hormone agonist or antagonist; nonsteroidal antiandrogen monotherapy; combination of antiandrogen plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist [maximum androgen blockade], or bilateral orchiectomy).

Endpunkte:

- Primary outcomes: Time to death due to any cause, Quality of life.
- Secondary outcomes: Grades III to V adverse events, Time to death due to prostate cancer, Time to disease progression, Discontinued treatment due to adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched CENTRAL, MEDLINE, Embase, six other databases, two trials registries, grey literature, and conference proceedings, up to 15 May 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool.
- GRADE.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included two randomized controlled trials (RCT).
- This review included a total of 2201 men with metastatic, hormonesensitive prostate cancer, 1097 of whom received abiraterone acetate and prednisone in addition to androgen deprivation therapy.

Charakteristika der Population/Studien:

Fizazi 2017

Study characteristics

Participants	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Willing and able to provide written, informed consent • Men aged 18 years and older • Newly diagnosed metastatic prostate cancer within 3 months prior to randomization • Adenocarcinoma of the prostate confirmed by histology or cytology without neuroendocrine differentiation or small cell histology • Distant metastatic disease documented by positive bone scan or metastatic lesions on CT or MRI • Two 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 (RECIST 1.1) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status grade of 0, 1, or 2 • Adequate hematologic, hepatic, and renal function • Ability to swallow study medication tablets • Agrees to use a condom and another effective method of birth control if having sex with a woman of childbearing potential <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Active infection or other medical condition that would contraindicate use of prednisone • Any chronic medical condition requiring a higher systemic dose of corticosteroid than 5 mg prednisone per day • Pathological finding consistent with small cell carcinoma of the prostate • Known brain metastasis • Any prior pharmacotherapy, radiation therapy, or surgery with curative intent for metastatic prostate cancer. The following exceptions were allowed: up to 3 months of ADT with LHRH agonists or orchiectomy, with or without concurrent anti-androgens, prior to the men's randomization was permitted; men may have one course of palliative radiation or surgical therapy to treat symptoms resulting from metastatic disease (e.g. impending cord compression or obstructive symptoms) if it was administered prior to randomization. Radiation or surgical therapy could not have been initiated 4 weeks after the start of ADT or orchiectomy • Uncontrolled hypertension (systolic blood pressure ≥ 160 mmHg or diastolic BP ≥ 95 mmHg) • Men with a history of hypertension were allowed, provided blood pressure was controlled by anti-hypertensive treatment • Active or symptomatic viral hepatitis or chronic liver disease • History of adrenal dysfunction • Clinically significant heart disease, as evidenced by myocardial infarction, or arterial thrombotic events in the past 6 months, severe or unstable angina, or New York Heart Association (NYHA) Class II to IV heart disease, or cardiac ejection fraction measurement of $< 50\%$ at baseline • Atrial fibrillation, or other cardiac arrhythmia requiring pharmacotherapy • Other malignancy (within 5 years), except non-melanoma skin cancer • Administration of an investigational therapeutic or invasive surgical procedure (not including surgical castration) within 30 days of cycle 1, day 1, or currently enrolled in an investigational study • Any condition or situation, which in the opinion of the investigator, would put the man at risk, may confound study results, or interfere with the man's participation in this study
--------------	---

James 2017

Study characteristics

Participants	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • High risk newly diagnosed men with one of: (i) stage T3/4 N0 M0 histologically confirmed prostate adenocarcinoma with PSA ≥ 40 ng/mL or Gleason sum score 8 to 10; (ii) stage Tany N+ M0 or Tany Nany M+ histologically confirmed prostate adenocarcinoma; (iii) multiple sclerotic bone metastases with a PSA ≥ 100 ng/mL without histological confirmation; or men with histologically confirmed prostate adenocarcinoma previously treated with radical surgery or radiotherapy who are now relapsing with one of: (i) PSA ≥ 4 ng/mL and rising, with doubling time less than 6 months; (ii) PSA ≥ 20 ng/mL • Intention to treat with long-term androgen suppression • Fit for all protocol treatment and follow-up, WHO performance status 0 to 2 • Have completed the appropriate investigations prior to randomization • Adequate haematological function: neutrophil count $> 1.5 \times 10^9/L$ and platelets $> 100 \times 10^9/L$ • Adequate renal function: serum creatinine < 1.5 ULN • Adequate liver function: ALT or AST < 1.5 ULN, bilirubin $< ULN$ • Normal testosterone level prior to hormone treatment
--------------	---

James 2017 (Continued)

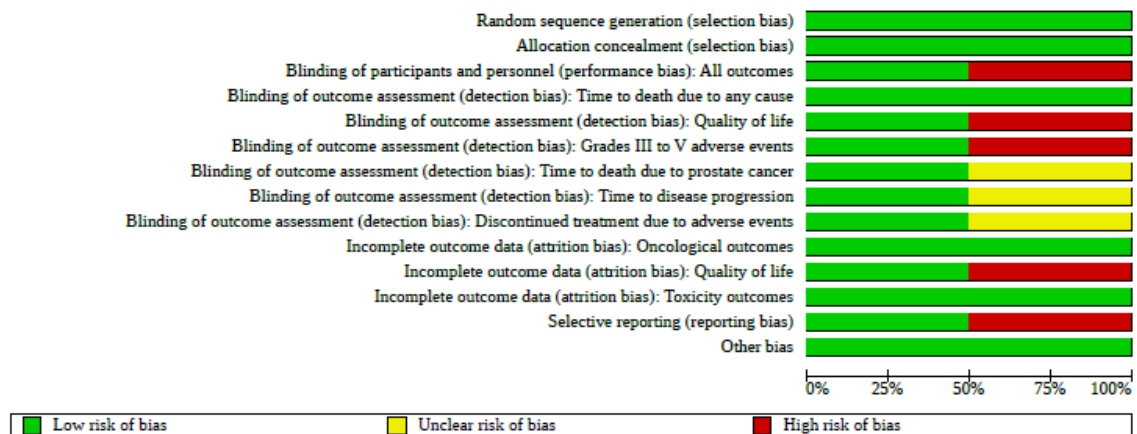
Exclusion criteria:

- Prior systemic therapy for locally advanced or metastatic prostate cancer except those listed in inclusion criteria 1
- Metastatic brain disease or leptomeningeal disease
- Any other previous, or current malignant disease, which in the judgement of the responsible physician, is likely to interfere with STAMPEDE treatment or assessment
- Symptomatic peripheral neuropathy grade 2 (NCI CTC)
- Any surgery (e.g. TURP) performed within the past 4 weeks

Qualität der Studien:

James 2017	Fizazi 2017	
+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	Allocation concealment (selection bias)
-	+	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes
+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias): Time to death due to any cause
-	+	Blinding of outcome assessment (detection bias): Quality of life
-	+	Blinding of outcome assessment (detection bias): Grades 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 disease progression
?	+	Blinding of outcome assessment (detection bias): Discontinued treatment due to adverse events
+	+	Incomplete outcome data (attrition bias): Oncological outcomes
+	-	Incomplete outcome data (attrition bias): Quality of life
+	+	Incomplete outcome data (attrition bias): Toxicity outcomes
-	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	Other bias

Figure 3. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each 'Risk of bias' item presented as percentages across all included studies.



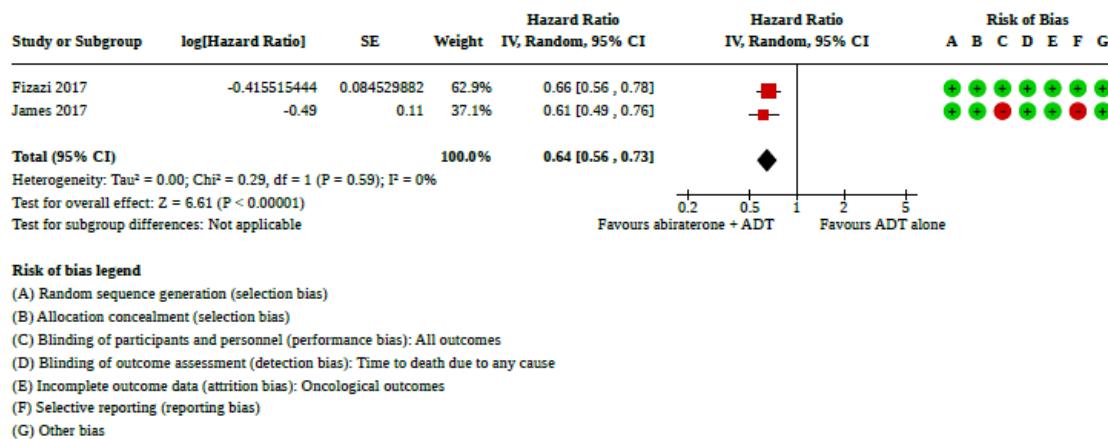
Studienergebnisse:

1. Abiraterone acetate and prednisone in combination with androgen deprivation therapy versus androgen deprivation therapy only

1.1 Time to death due to any cause

- **Abiraterone acetate in addition to androgen deprivation therapy (ADT) reduced the probability of dying from any cause more than ADT alone** (hazard ratio [HR] 0.64, 95% confidence interval [CI] 0.56 to 0.73; two RCTs, 2201 men; Analysis 1.1; Figure 4; high-certainty evidence).
- Compared to the five-year survival for stage IV prostate cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry in the pre-docetaxel era (2007 to 2013; Rawla 2019), **the addition of abiraterone acetate resulted in 163 fewer deaths (95% CI -210 to -115) from all causes per 1000 men with hormone-sensitive metastatic prostate cancer.**

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Abiraterone + ADT vs ADT alone, outcome: 1.1 Time to death due to any cause.



1.2 Quality of life

- **Abiraterone acetate in addition to ADT probably results in a small, likely not clinically meaningful improvement in quality of life at 12 months** compared to ADT alone (mean difference [MD] 2.90 points, 95% CI 0.11 to 5.60; one RCT, 838 men; Analysis 1.2; moderate certainty evidence) assuming a minimally clinically important difference of 6 – 10 (Cella 2009).
- We downgraded the certainty of the evidence due to concerns regarding possible attrition bias.

1.3 Grades III to V adverse events

- **Abiraterone acetate in addition to ADT increases the risk of grades III to V adverse events** compared to ADT alone (risk ratio [RR] 1.34, 95% CI 1.22 to 1.47; one RCT, 1199 men; Analysis 1.3; high-certainty evidence). This corresponds to 162 more (95% CI 105 to 224) grades III to IV adverse events per 1000 men treated with abiraterone acetate and ADT compared to ADT alone, at a median follow-up of 30 months.

1.4 Time to death due to prostate cancer

- **Abiraterone acetate in addition to ADT probably reduces the probability of prostate cancer-specific death** compared to ADT alone (HR 0.58, 95% CI 0.50 to 0.68; two RCTs, 2201 men; Analysis 1.4; moderate-certainty evidence). Compared to the event rate in

the control arm of the LATITUDE trial at a median follow-up of 30.4 months, the addition of abiraterone acetate resulted in 120 fewer (95% CI -145 to -90) deaths from prostate cancer per 1000 men with hormone-sensitive metastatic prostate cancer (Fizazi 2017).

- We downgraded the level of the certainty due to concerns regarding possible performance bias.

1.5. Time to disease progression

- **Abiraterone acetate in addition to ADT probably reduces the probability of progression of disease** compared to ADT alone (HR 0.35, 95% CI 0.26 to 0.49; two RCTs, 2201 men; Analysis 1.5; moderate-certainty evidence). Compared to the three-year event rate in the control arm of the STAMPEDE trial, **the addition of abiraterone acetate resulted in 369 fewer (95% CI -456 to -256) incidents of disease progression per 1000 men with hormone-sensitive metastatic prostate cancer** (James 2017).
- We downgraded the certainty of the evidence due to concerns regarding possible detection bias.

1.6 Discontinued treatment due to adverse events

- **Abiraterone acetate in addition to ADT probably increases the risk of discontinuing treatment due to adverse events** compared to ADT alone (RR 1.50, 95% CI 1.17 to 1.92; one RCT, 1199 men; Analysis 1.6; moderate-certainty evidence). This corresponds to 51 more men (95% CI 17 to 93) discontinuing treatment because of adverse events per 1000 men treated with abiraterone acetate and ADT compared to ADT alone, at a median follow-up of 30 months.
- We downgraded the certainty of the evidence due to concerns regarding possible detection bias and imprecision.

2. Subgroup analysis: volume of metastases

2.1 Time to death due to any cause

- The probability of dying from any cause for men with low volume of metastases was HR 0.68 (95% CI 0.50 to 0.91); for men with high volume of metastases it was HR 0.61 (95% CI 0.53 to 0.71; Analysis 2.1).
- **The test for interaction was not significant** ($P = 0.56$; $I^2 = 0\%$).

2.2 Quality of life

- The mean difference in FACT-P scores for the men with low volume of metastases who received abiraterone acetate was -2.03 (95%CI -10.98 to 6.92); for men with high volume of metastases, the mean difference was 3.68 (95%CI 0.73 to 6.63; Analysis 2.2)
- **The test for interaction was not significant** ($P = 0.23$; $I^2 = 29\%$).

2.4 Time to death due to prostate cancer

- The probability of dying from prostate cancer for men with low volume disease was HR 0.67 (95%CI 0.44 to 1.01); for men with high volume disease it was HR 0.57 (95% CI 0.49 to 0.67; Analysis 2.3).
- **The test for interaction was not significant** ($P = 0.50$; $I^2 = 0\%$).

2.5 Time to progression

- The probability of progression of disease for men with low volume of metastases was HR 0.46 (95% CI 0.33 to 0.63); for men with high volume of metastases, the HR was 0.46 (95% CI 0.31 to 0.69; Analysis 2.4).

- **The test for interaction was not significant** ($P = 0.97$; $I^2 = 0\%$).

4. Sensitivity analysis

- For the primary outcome of time to death due to any cause, we rated both trials at overall low risk of bias, therefore, the results of the sensitivity analysis are the same as Analysis 1.1.
- For grades III to V adverse events, we only rated Fizazi 2017 at overall low risk of bias, therefore, the results of the sensitivity analysis are the same as Analysis 1.3.
- We were unable to conduct a sensitivity analysis for quality of life.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of abiraterone acetate with prednisolone to androgen deprivation therapy improves overall survival, and probably extends disease-specific survival and delays progression, compared to androgen deprivation therapy alone. It also results in a small improvement in quality of life at 12 months, but this is not clinically meaningful. However, grades III to V adverse events are increased, and probably more men discontinue treatment because of them. Therefore, men should be counseled about adverse events before commencing treatment, to help them understand the tradeo Hs of treatment.

Kommentare zum Review

- Die Ergebnisse sollten mit Vorsicht betrachtet werden, da sie lediglich auf zwei randomisierten kontrollierten Studien basieren.

3.2 Systematische Reviews

Matsukawa A et al., 2024 [9].

Impact of disease volume on survival efficacy of triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis

- ➔ Siehe auch folgende SR mit ähnlicher Schlussfolgerung:
 - Ciccarese C et al., 2022 [4]
 - Yanagisawa T et al., 2022 [17]: Nur direkte Evidenz berücksichtigen, indirekte Evidenz weist methodische Mängel auf.

Fragestellung

We performed a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis to assess the oncologic benefit of triplet therapy in mHSPC patients stratified by disease volume and compare them with doublet treatment regimens.

Methodik

Population:

- Patients with mHSPC.

Intervention/Komparator:

- triplet therapy (Interventions) [...] compared to [...] other currently available treatment regimens (Comparisons).

Endpunkte:

- OS stratified by disease volume.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, and Scopus databases [...] in March 2023.

Qualitätsbewertung der Studien:

- using the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions risk-of-bias tool (RoB version 2).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- we finally identified eight RCTs [...] comprising 6969 patients.

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Study demographics and oncologic outcomes of 8 RCTs included in the analyses

Study name/first author	Year	Treatment arm	Control arm	No. of pts			De novo mets., %		High-volume, %		HR for OS (95%CI)		Median F/U mo
				Total	T	C	T	C	T	C	High-volume	Low-volume	
ARASENS Smith et al Hussain et al	2022	DAR + DOC + ADT	DOC + ADT	1306	c	655	86	87	76	78	0.69 (0.57–0.82)	0.68 (0.41–1.13)	43
PEACE-1 Fizazi et al	2022	ABI + DOC + ADT	DOC + ADT	710	355	355	100	100	63	65	0.72 (0.55–0.95)	0.83 (0.50–1.38)	45.7
ENZAMET Davis et al	2019/2022	*ENZ + DOC + ADT	*DOC + ADT	503	254	249	71	73	71	72	0.87 (0.65–1.17)	0.61 (0.33–1.10)	68
LATITUDE Fizazi et al	2017/2019	ABI + ADT	ADT	1199	597	602	100	100	82	78	0.62 (0.52–0.74)	0.72 (0.47–1.1)	51.8
STAMPEDE (Arm G) James et al Hoyle et al	2017/2019	ABI + ADT	ADT	990	493	497	94	96	54	51	0.6 (0.46–0.78)	0.64 (0.42–0.97)	40
STAMPEDE (Arm B,C,E) James et al Clarke et al	2016/2019	DOC + ADT	ADT	1086	362	724	96	95	54	57	0.81 (0.64–1.02)	0.76 (0.54–1.07)	78.2
CHAARTED Sweeny et al Kyriakopoulos et al	2015/2018	DOC + ADT	ADT	790	397	393	73	73	66	64	0.63 (0.5–0.79)	1.04 (0.7–1.55)	53.7
GETUG-AFU15 Gravis et al	2013/2016	DOC + ADT	ADT	385	192	193	68	66	48	47	0.78 (0.56–1.09)	0.72 (0.47–1.1)	83.9

RCT Randomized controlled trial, T Treatment arm, C Control arm, No Number, Pts Patients, HR Hazard ratio, OS Overall survival, CI Confidence interval, F/U Follow-up, DOC Docetaxel, ADT Androgen deprivation therapy, ABI Abiraterone acetate, APA Apalutamide, DAR Darolutamide, ENZ Enzalutamide, mHSPC metastatic hormone-sensitive prostate cancer, ND No data

*Data on patients treated with docetaxel was extracted. Control arm contained ADT + nonsteroidal antiandrogen

**Described as rates in overall cohort

Qualität der Studien:

- 11 included studies had a low risk of bias owing to the nature of prospective phase 3 RCTs. The quality assessment of this meta-analysis was performed according to the AMSTAR2 checklist; overall confidence in the results of this review was “High”.

Supplementary Figure 1. Risk of bias assessment of the included RCTs

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
ARASENS	+	+	+	+	+	+
PEACE-1	+	+	+	+	+	+
ENZAMET	±	+	+	+	+	+
LATITUDE	+	+	+	+	+	+
STAMPEDE Arm G	±	+	+	+	+	+
STAMPEDE Arm BCG	±	+	+	+	+	+
CHARRTED	+	+	+	+	+	+
GETUG-AFU15	+	+	+	+	+	+

D1: Bias arising from the randomization process
D2: Bias due to deviations from intended interventions
D3: Bias due to missing outcome data
D4: Bias in measurement of the outcome
D5: Bias in selection of the reported result

+ Low
 - High
 ± Some concerns

Studienergebnisse:

Meta-analysis of triplet therapy vs. docetaxel plus ADT

- Three studies comprising 2519 patients provided data on OS in mHSPC patients treated with triplet therapy or docetaxel plus ADT separately for high- and low-volume disease.
- As shown in Fig. 2, **adding ARSI to docetaxel plus ADT improved OS in both patients with high- (pooled HR: 0.73, 95%CI 0.64–0.84) and low- (pooled HR: 0.71, 95%CI 0.52–0.97) volume disease.** There was no statistically significant difference between patients

with low- vs. high-volume in terms of OS benefit from adding ARSI to docetaxel plus ADT ($p = 0.9$).

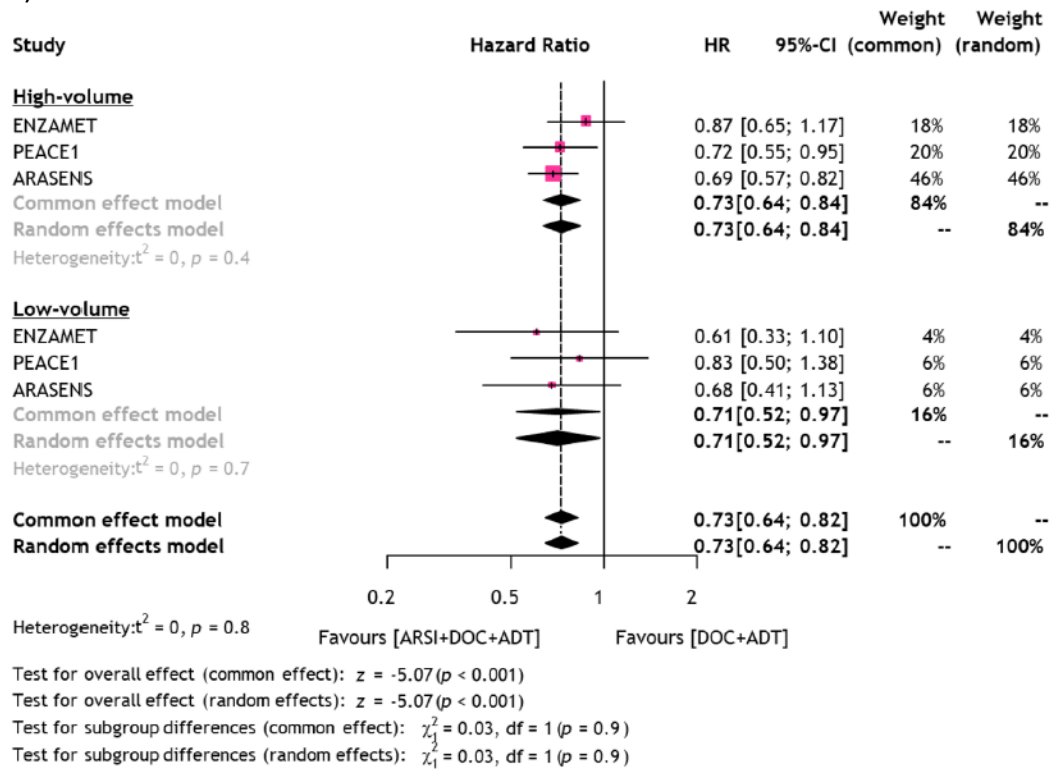
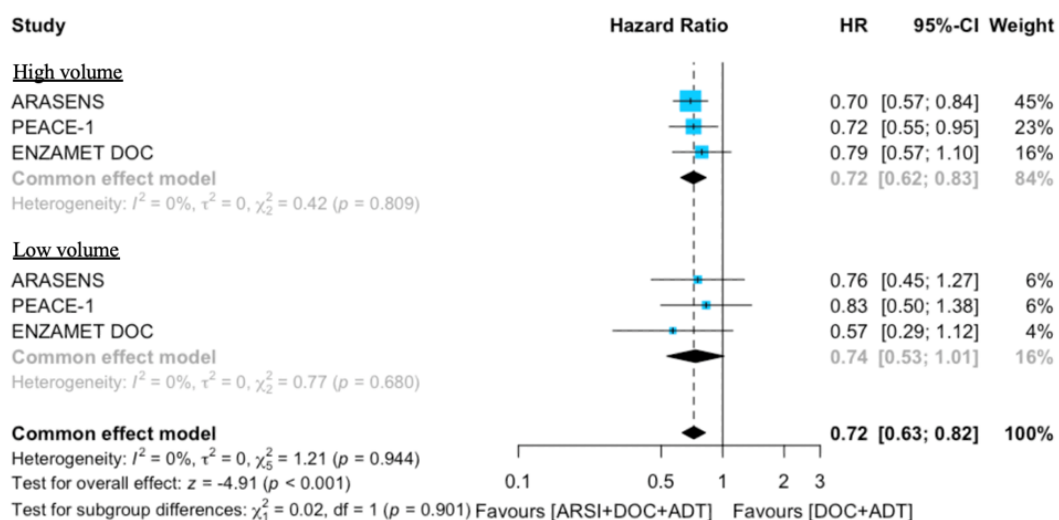


Fig.2 Forest plots showing the association between OS and triplet or docetaxel-based doublet therapy for mHSPC stratified by disease volume OS Overall survival, mHSPC metastatic hormone-sensitive prostate cancer, ARSI Androgen receptor signaling inhibitors, DOC Docetaxel, ADT Androgen deprivation therapy

- In an analysis focusing on patients with de novo mHSPC, adding ARSI to docetaxel plus ADT improved OS in patients with high-volume disease (pooled HR: 0.72, 95%CI 0.62–0.83), but not in those with low-volume disease (pooled HR: 0.74, 95%CI 0.53–1.01). There was no significant difference in OS between patients with low- vs. high-volume in terms of OS benefit from adding ARSI to docetaxel plus ADT ($p = 0.9$; Suppl. Fig. 3). **Supplementary Figure 3.** Forest plots showing the association between OS and triplet or docetaxel-based doublet therapy for de novo mHSPC stratified by disease volume



- The Cochran's Q tests revealed no significant heterogeneity in the analysis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found that compared to docetaxel plus ADT, triplet therapy improves OS in patients with mHSPC, irrespective of disease volume. [...] Further investigation with well-designed RCTs is awaited to clarify the comparative oncologic outcomes between triplet and ARSI-based doublet therapies and select the optimal candidates who are most likely to benefit from triplet therapy.

Kommentare zum Review

- Es wurde nur die direkte Evidenz und die sich darauf beziehenden Schlussfolgerungen dargestellt. Die indirekte Evidenz der Netzwerk-Meta-Analyse wurde nicht berücksichtigt, da die Annahmen der Transitivität und der Konsistenz nicht ausreichend überprüft wurden.

Ramos-Esquivel, A et al., 2023 [11].

A systematic review and meta-analysis on overall survival, failure-free survival and safety outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with new anti-androgens

→ Siehe auch:

- Chen X et al., 2023 [3]: Nur direkte Evidenz berücksichtigen, indirekte Evidenz weist methodische Mängel auf.

Fragestellung

[...] the aim of this systematic review and meta-analysis is to assess the overall efficacy and safety of new generation antiandrogens in combination with ADT vs. ADT alone for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer.

Methodik

Population:

- with hormone-sensitive (i.e., not castrate-resistant) metastatic prostate cancer ('de-novo or recurrent').

Intervention:

- ADT plus either abiraterone, apalutamide, darolutamide or enzalutamide.

Komparator:

- ADT.

Endpunkte:

- OS,
- failure-free survival (time from randomization to castration-resistant prostate cancer, new cancer-related symptoms or radiographic progression-free survival),
- adverse events grade 3 or higher.

Recherche/Suchzeitraum:

- [...] four electronic databases (MEDLINE, Embase, LILACS and the Cochrane Central Register of Controlled Trials) from January 2007 to 11 April, 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- [...] we identified seven trials (n = 7 544; alle RCTs).

Charakteristika der Population/Studien:

Trial	Arasens trial	Titan trial	Arches trial	Enzamet trial	Stampede trial	Latitude trial	Peace-1 trial
Treatment arms	Experimental: Darolutamide (600 mg/day) + ADT + docetaxel N=651 Control: Placebo + ADT + docetaxel N=655	Experimental: Apalutamide (240 mg/day) + ADT N=525 Control: Placebo + ADT N=527	Experimental: Enzalutamide (160 mg/day) + ADT N=574 Control: Placebo + ADT N=576	Experimental: Enzalutamide (160 mg/day) + ADT N=563 Control: Standard of care (Bicalutamide, Nilutamide, Flutamide) + ADT N=562	Experimental: Abiraterone (1 g/day) + ADT N=500 (with metastatic disease) Control: Placebo + ADT N=502 (with metastatic disease)	Experimental: Abiraterone (1 g/day) + ADT N=597 Control: Placebo N=602	Experimental: Abiraterone (1 g/day) + Standard of care (ADT + Docetaxel) ± Radiotherapy N=955 Control: Standard of care (ADT + Docetaxel) ± Radiotherapy N=955
Enrollment	Nov 2016–June 2018	Dec 2015–July 2017	March 2016–Jan 2018	March 2014–March 2017	Nov 2011–Jan 2014	Feb 2013–Dec 2014	Nov 2013–Dec 2018
Primary endpoint	Overall survival	Radiographic progression-free survival and overall survival	Radiographic progression-free and overall survival	Overall survival	Overall survival	Radiographic progression-free and overall survival	Radiographic progression-free and overall survival
Secondary outcomes	Time to castration-resistant prostate cancer Time to pain progression Symptomatic skeletal event-free survival Time to a first symptomatic skeletal event Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy Time to worsening of disease-related physical symptoms Time to initiation of opioid treatment for 7 or more consecutive days Safety	Time to cytotoxic chemotherapy Time to pain progression Time to chronic opioid use Time to skeletal-related event	Time to PSA progression Time to initiation of new antineoplastic therapy PSA undetectable rate Objective response rate Time to deterioration in urinary symptoms Overall survival Time to first symptomatic skeletal event Time to castration resistance Patient-reported outcomes Time to deterioration of QoL Time to pain progression	Progression-free survival by PSA level Clinical progression-free survival (radiographic) Adverse events	Failure-free survival Adverse events Symptomatic skeletal events Progression-free survival Prostate cancer-specific survival Quality of life	Time to the next skeletal-related event Time to progression with respect to PSA level Time to the next therapy for prostate cancer Time to initiation of chemotherapy Time to pain progression	CRPC-free survival. Serious-genitourinary-event-free survival Prostate-cancer-specific survival Time to next skeletal-related event PSA response rate Prognostic study of serum PSA measured 6–8 months after initiation of systemic therapy Time to pain progression Time to chemotherapy for CRPC Quality of life Changes in bone mineral density Correlation of biomarkers with outcome Event rate per 100 person-years of treatment analysis Toxicity
Key criteria	Patients with histologically or cytologically confirmed prostate cancer and metastases. Eligible patients had to be candidates for androgen-deprivation therapy and docetaxel, in the investigator's judgment	Eligible patients were required to have documented adenocarcinoma of the prostate and distant metastatic disease documented on the basis of at least one lesion on bone scanning, with or without visceral or lymph-node involvement.	Eligible patients had hormone-sensitive metastatic disease, either de novo or after recurrence after prior local therapy	Patients with prostate adenocarcinoma with target and non-target metastases according to RECIST 1.1.	Newly diagnosed prostate adenocarcinoma and any of: - Metastatic disease; - Node-positive; and ≥2 of Stage T3-T4/PSA ≥40 ng/ml and Gleason ≥8 Or: - Relapsing after previous RP or RT and any of: metastatic disease; node-positive; PSA ≥4 ng/ml, rising & PSA doubling time < 6 months, PSA ≥ 20 ng/ml	Patients with M1 disease and at least 2/3 criteria: Gleason score ≥ 8; ≥ 3 bone metastases; of 6 weeks between the start of ADT and the visceral metastases	Patients with confirmed prostate adenocarcinoma documented as de novo metastatic. Patients must have received ADT for a maximum of 3 months before randomization and there must be a minimum of 6 weeks between the start of ADT and the visceral metastases

For the PECE-1 Trial we only included the comparison of abiraterone + docetaxel + ADT therapy vs. placebo + docetaxel + ADT therapy. ADT, androgen-deprivation therapy; CRPC, castration-resistant prostate cancer; PSA, prostate specific antigen; QoL, quality of life; RECIST, 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy.

Qualität der Studien:

- Two of the included trials were unblinded (ENZAMET and PEACE-1), which can raise concerns regarding performance and detection bias.

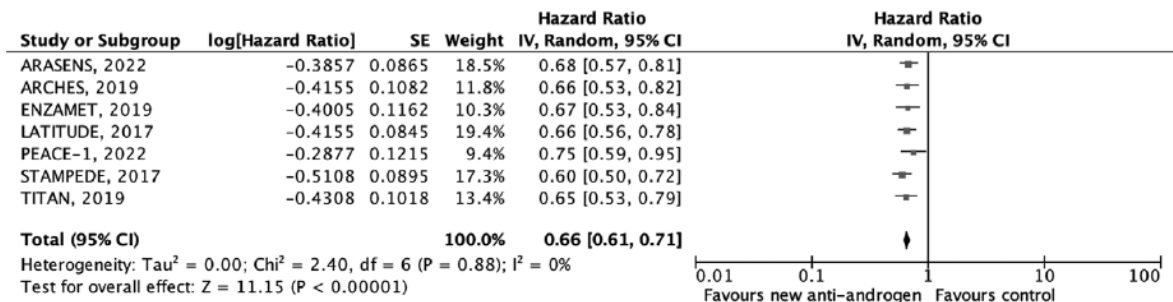
	ARASENS, 2022	ARCHES, 2019	ENZAMET, 2019	LATITUDE, 2017	PEACE-1, 2022	STAMPEDE, 2017	TITAN, 2019
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	-	+	-	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	-	+	-	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+
Other bias	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

OS

- adding a new antiandrogen, namely: abiraterone, apalutamide, darolutamide or enzalutamide to ADT resulted in a significant improvement in OS (pooled HR, 0.66; 95%

CI, 0.61–0.71; $P < 0.00001$), with no evidence of heterogeneity among trials ($\text{Tau}^2 = 0$; $I^2 = 0\%$; $P = 0.88$).



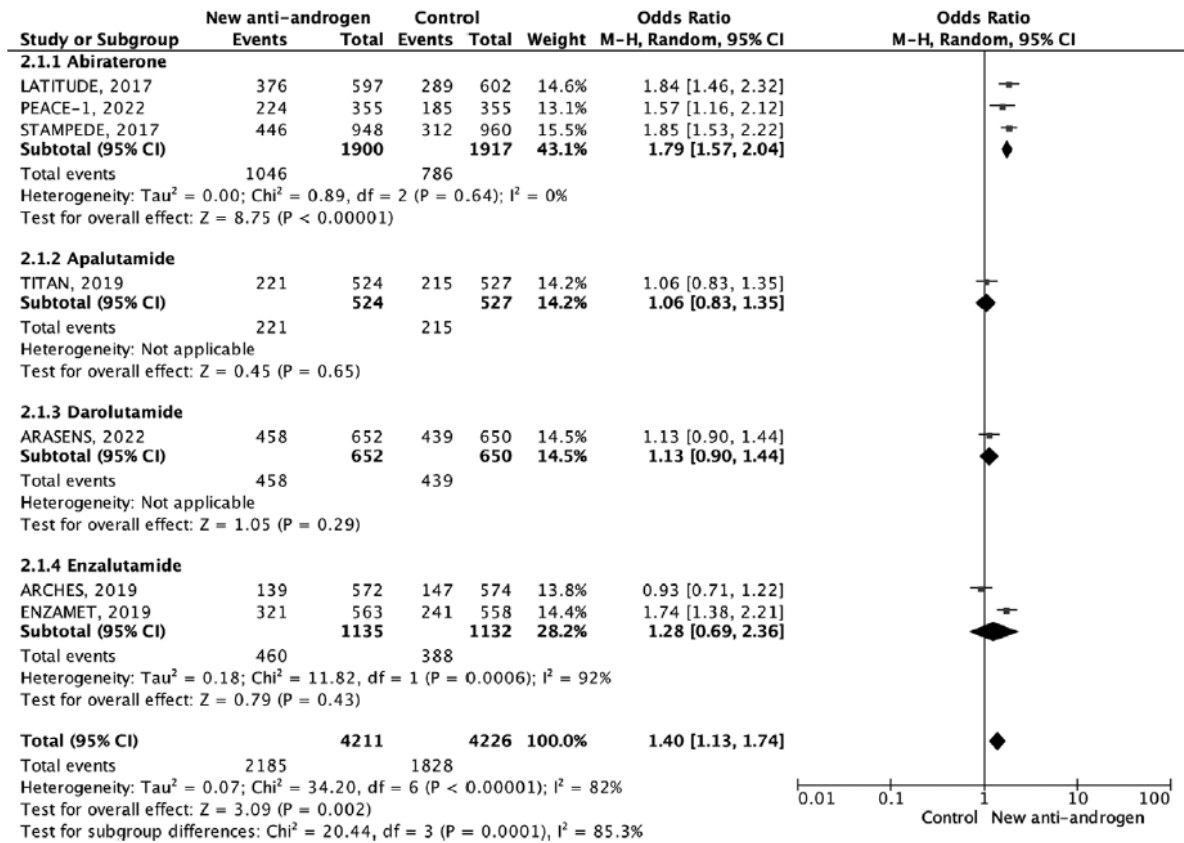
Forest plot for overall survival.

Failure-free survival

- The addition of abiraterone, apalutamide, darolutamide or enzalutamide to ADT conferred a significantly longer failure-free survival in comparison to ADT alone (pooled HR, 0.43; 95% CI, 0.39–0.47; $P < 0.00001$). There was no statistical heterogeneity among the included trials ($\text{Tau}^2 = 0$; $I^2 = 27\%$; $P = 0.22$) (Figure 2).

Adverse Events

Adverse events grade 3 or higher were more frequently reported by participants receiving the combination of a new antiandrogen plus ADT than in patients allocated to ADT alone (OR, 1.40; 95% CI, 1.13–1.74; $P = 0.002$). For this particular outcome, we detected a considerable heterogeneity among included trials ($\text{Tau}^2 = 0.07$; $I^2, 82\%$). In concrete, the addition of abiraterone to ADT resulted in a significantly increased the OR for severe adverse events [OR, 1.79 (95% CI, 1.57–2.04; $P < 0.00001$)]. In contrast, the OR for severe adverse events was not significantly different between experimental and control arms in those trials employing apalutamide, darolutamide or enzalutamide (Fig. 3).



Forest plot for treatment-related side effects grade 3 or higher.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our analysis shows an OS benefit of adding a new antiandrogens to ADT in patients with newly diagnosed or recurrent metastatic prostate cancer.

Vale CL et al., 2023 [14].

Which patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer benefit from docetaxel: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials

Fragestellung

Adding docetaxel to androgen deprivation therapy (ADT) improves survival in patients with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer, but uncertainty remains about who benefits most. We therefore aimed to obtain up-to-date estimates of the overall effects of docetaxel and to assess whether these effects varied according to prespecified characteristics of the patients or their tumours.

Methodik

Population:

- Patients with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer.

Intervention/Komparator:

- Docetaxel plus ADT compared with ADT alone.

Endpunkte:

- The primary outcome was overall survival.
- Secondary outcomes were progression-free survival and failure-free survival.

Recherche/Suchzeitraum:

- In brief, we ran comprehensive search strategies (appendix pp 2–5) for MEDLINE (from database inception to March 31, 2022), Embase (from database inception to March 31, 2022), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (from database inception to March 31, 2022).
- We also regularly searched the clinical trials register ClinicalTrials.gov from database inception to March 28, 2023, and screened the proceedings and abstracts of relevant conferences (from Jan 1, 1990, to Dec 31, 2022) [...].

Qualitätsbewertung der Studien:

- Version 2 of the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We identified five eligible trials;
- The trials [...] accrued 385 patients (GETUG-AFU15), 790 patients (CHAARTED), and 1086 metastatic patients (STAMPEDE) to eligible comparison groups (table 1).

Charakteristika der Population/Studien:

	GETUG-AFU15 ⁵	CHAARTED ²	STAMPEDE ⁷
Accrual period	October, 2004, to December, 2008	July, 2006, to November, 2012	November, 2005, to March, 2013
Number of patients randomly assigned	385	790	1086
Control group treatment	ADT (LHRH agonist or LHRH agonist plus anti-androgen therapy or surgical castration)	ADT (LHRH agonist or LHRH antagonist or surgical castration); oral calcium carbonate 500 mg daily; oral vitamin D 400 IU daily	ADT (GRH agonists or antagonists or orchidectomy)
Intervention group treatment	ADT (LHRH agonist or LHRH agonist plus antiandrogen therapy or surgical castration) plus docetaxel (75 mg/m ² intravenously every 3 weeks for a maximum of nine cycles); premedication with an oral corticosteroid (8 mg dexamethasone or equivalent) the evening before, on the day of, and on the day after docetaxel infusion plus subcutaneous injection of G-CSF from day 5 for 5 days	ADT (LHRH agonist or LHRH antagonist or surgical castration) plus docetaxel (75 mg/m ² intravenously every 3 weeks for six cycles); oral dexamethasone (8 mg approximately 12 h, 3 h, and 1 h before docetaxel); oral diphenhydramine optional; 500 mg oral calcium carbonate once daily; 400 IU oral vitamin D once daily	ADT (GRH agonists or antagonists or orchidectomy) plus docetaxel (75 mg/m ² intravenously every 3 weeks for six cycles) plus oral prednisolone (10 mg once daily)
Median follow-up for all participants (IQR), months*	84 (79–89)	54 (42–67)	78 (63–96)

ADT=androgen deprivation therapy. G-CSF=granulocyte-colony stimulating factor. GRH=gonadotropin-releasing hormone. LHRH=luteinising hormone-releasing hormone.
*Data supplied for inclusion in the meta-analysis, and follow-up duration for each trial is in keeping with the most recent version of reported trial analysis, as cited.

Table 1: Trial design details and key participant characteristics

	GETUG-AFU15 ^a		CHAARTED ^b		STAMPEDE ^c	
	ADT alone group (n=193)	ADT plus docetaxel group (n=192)	ADT alone group (n=393)	ADT plus docetaxel group (n=397)	ADT alone group (n=724)	ADT plus docetaxel group (n=362)
Age, years	64.3 (58.3-70.1)	63.1 (57.7-68.9)	63.0 (56.0-69.0)	64.0 (57.0-69.0)	65.9 (60.5-71.1)	65.4 (61.0-70.9)
WHO performance status						
0	176 (91%)	181 (94%)	272 (69%)	277 (70%)	521 (72%)	270 (75%)
1-2	7 (4%)	2 (1%)	121 (31%)	120 (30%)	203 (28%)	92 (25%)
Missing	10 (5%)	9 (5%)	0	0	0	0
Alkaline phosphatase, IU/L ^d	359 (136-570)	280 (155-545)	-	-	110 (75-253)	106 (72-233)
Missing	122 (63%)	113 (59%)	393 (100%)	397 (100%)	10 (1%)	4 (1%)
Prostate-specific antigen, ng/mL	25.9 (4.9-127.0)	26.7 (5.0-109.3)	13.7 (1.8-71.4)	10.8 (2.0-66.0)	102.5 (32.8-354.0)	97.1 (40.5-340.0)
Missing	3 (2%)	1 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
Risk group						
High	70 (36%)	72 (38%)	169 (43%)	182 (46%)	257 (36%)	122 (34%)
Low	89 (46%)	88 (46%)	91 (23%)	105 (26%)	237 (33%)	115 (32%)
Missing	34 (18%)	32 (17%)	133 (34%)	110 (28%)	230 (32%)	125 (35%)
Gleason sum score						
<8	78 (40%)	84 (44%)	104 (26%)	117 (29%)	158 (22%)	66 (18%)
≥8	113 (59%)	103 (54%)	243 (62%)	241 (61%)	479 (66%)	253 (70%)
Missing	2 (1%)	5 (3%)	46 (12%)	39 (10%)	87 (12%)	43 (12%)
Nodal involvement						
No	35 (18%)	31 (16%)	103 (26%)	127 (32%)	242 (33%)	118 (33%)
Yes	43 (22%)	29 (15%)	138 (35%)	124 (31%)	416 (57%)	211 (58%)
Missing	115 (60%)	132 (69%)	152 (39%)	146 (37%)	66 (9%)	33 (9%)
Clinical T stage						
T1-2	45 (23%)	32 (17%)	190 (48%)	207 (52%)	90 (12%) ^f	52 (14%) ^f
T3	58 (30%)	48 (25%)	68 (17%)	63 (16%)	404 (56%)	197 (54%)
T4	3 (2%)	8 (4%)	38 (10%)	41 (10%)	163 (23%)	82 (23%)
Missing	87 (45%)	104 (54%)	97 (25%)	86 (22%)	67 (9%)	31 (9%)
Timing of metastatic disease diagnosis						
Synchronous	144 (75%)	128 (67%)	286 (73%)	289 (73%)	689 (95%)	347 (96%)
Metachronous	46 (24%)	62 (32%)	106 (27%)	108 (27%)	35 (5%)	15 (4%)
Missing	3 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0
Evidence of bone metastases						
Yes	156 (81%)	157 (82%)	236 (60%)	252 (63%)	634 (88%)	307 (85%)
No	35 (18%)	34 (18%)	14 (4%)	11 (3%)	90 (12%)	55 (15%)
Missing	2 (1%)	1 (1%)	143 (36%) ^g	134 (34%) ^g	0	0
Evidence of visceral metastases^h						
Yes	26 (13%)	31 (16%)	72 (18%)	66 (17%)	87 (12%)	40 (11%)
No	167 (87%)	161 (84%)	320 (81%)	331 (83%)	637 (88%)	322 (89%)
Missing	0	0	1 (<1%)	0	0	0
Disease volume						
Low	88 (46%)	87 (45%)	143 (36%)	134 (34%)	238 (33%)	124 (34%)
High	97 (50%)	100 (52%)	250 (64%)	263 (66%)	320 (44%)	148 (41%)
Missing	8 (4%)	5 (3%)	0	0	166 (23%)	90 (25%)

Data are median (IQR) or n (%). Percentages might not sum to 100 as a result of rounding. Data supplied for inclusion in the meta-analysis are in keeping with the most recent version of reported trial analysis, as cited. Comparison of baseline characteristics of patients by availability of clinical T stage data is in the appendix (p 51). ^aIn GETUG-AFU15, specific values were only recorded for patients who were noted as having values outside the normal range at randomisation; 219 participants whose baseline reading was recorded as within the normal range had no specific value noted and are included here as missing. ^bFour patients randomly assigned in STAMPEDE reported as T stage 0, M stage 1 were included alongside the patients with T stage 1-2 for reporting and analysis purposes. ^c277 patients in CHAARTED were recorded as low volume without specifically characterising presence or absence of bone metastases. ^dVisceral metastases located in lung, liver, or adrenal gland.

Table 2: Patient baseline characteristics


Qualität der Studien:

Figure S2: Risk of Bias summary of assessments (traffic light)

a) Overall survival

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
GETUG-15 OS	+	+	+	+	+	+
CHAARTED OS	+	+	+	+	+	+
STAMPEDE AvsE OS	+	+	+	+	+	+


Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Low

b) Progression-free survival

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
GETUG-15 PFS	+	+	+	+	+	+
CHAARTED PFS	+	+	+	+	+	+
STAMPEDE AvsE PFS	+	+	+	+	+	+


Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Low

c) Failure-free survival

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
GETUG-15 FFS	+	+	+	+	+	+
CHAARTED FFS	+	+	+	+	+	+
STAMPEDE AvsE FFS	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Low

Studienergebnisse:

- Data on **overall survival** were available for all 2261 participants, and 1355 deaths were reported across the three trials. **The adjusted analysis showed clear evidence of a relative benefit of adding docetaxel to ADT (HR 0.79, 95% CI 0.70–0.88; $p < 0.0001$), with little evidence of statistical heterogeneity ($p = 0.32$, $I^2 = 13\%$; appendix p 55). Absolute survival benefit of docetaxel was 11% (95% CI 7–15), increasing 5-year survival from 39% (36–41) with ADT alone to 49% (46–52) with ADT plus docetaxel (appendix p 56). Planned sensitivity analyses gave similar results (appendix p 47).**
- Data on **progression-free survival** were available for all 2261 participants, and 1624 events were reported across the three trials. Radiological progression (with or without a clinical progression) was the most common first event reported (1105 [68%] of 1624), followed by similar numbers of clinical progressions (264 [16%]) and deaths without evidence of progression (255 [16%]; appendix p 57). **The adjusted analyses showed**

clear evidence of a benefit of adding docetaxel to ADT (HR 0.70, 95% CI 0.63–0.77; $p < 0.0001$), with little evidence of statistical heterogeneity ($p = 0.31$, $I^2 = 15\%$; appendix p 55). Absolute benefit of docetaxel was 9% (95% CI 6–13) on 5-year progression free survival, increasing it from 24% (22–27) with ADT alone to 34% (31–37) with ADT plus docetaxel (appendix p 56). Results of sensitivity analyses were similar (appendix p 47).

- Data on **failure-free survival** were available for all 2261 participants, and 1848 events were reported across the three trials. Data on failure-free survival were available for all 2261 participants and 1848 events were reported across the three trials. First events were dominated by biochemical progressions either alone (1296 [70%]) or in combination with another event (52 [3%] of 1848) and deaths without progression (87 [5%]; appendix p 58). **There was evidence of a benefit of adding docetaxel to ADT (HR 0.64, 95% CI 0.58–0.71; $p < 0.0001$),** with little evidence of statistical heterogeneity ($p = 0.29$, $I^2 = 20\%$; appendix p 55). Absolute benefit of docetaxel was 9% (95% CI 6–12) on 5-year failure-free survival, increasing it from 14% (13–16) with ADT alone to 23% (21–26) with ADT plus docetaxel (appendix p 56). Results of sensitivity analyses were similar (appendix p 47).
- Results of analyses of the sensitivity outcomes of radiological progression-free survival, prostate cancer-specific survival, time to PSA failure, and time to castrate-resistant disease all showed clear relative benefits of adding docetaxel to ADT. The associated absolute differences in benefits were all in the region of 10% at 5 years (appendix p 48). All overall effects remained significant at 5% after post-hoc correction for multiple testing (data not shown).
- **We found no evidence that the effect of docetaxel on progression-free survival was modified by age, BMI, WHO performance status, Gleason sum score, risk, or clinical N stage** (appendix p 49). **There was evidence that the effect of docetaxel on progression-free survival was modified by disease volume ($p_{\text{interaction}} = 0.020$), timing of metastatic disease ($p_{\text{interaction}} = 0.077$), and clinical T stage ($p_{\text{interaction}} = 0.0019$;** figure 1).
- Clinical T stage remained significant after correction for multiple testing (Hochberg procedure with alpha 0.1 and nine subgroup interaction tests; post hoc).³⁴ There was evidence that disease volume ($p_{\text{interaction}} = 0.073$) and clinical T stage ($p_{\text{interaction}} = 0.0022$) independently modified the effect of docetaxel on progression-free survival after mutual adjustment, whereas timing of metastatic disease diagnosis did not ($p_{\text{interaction}} = 0.45$; appendix p 50).
- Considering volume and the timing of the diagnosis of metastatic disease together, docetaxel did not appear to improve progression-free survival in the low-volume, metachronous disease subgroup either in relative HR 0.98, 95% CI 0.67 to 1.45; figure 2) or absolute terms at 5 years (–1%, 95% CI –15 to 12; table 3; figure 3). qBased on available data, this group almost entirely comprised patients with clinical T stages 1–3 (161 [98%] of 165).
- By contrast, docetaxel use was associated with a relative improvement in progression-free survival and overall survival in all other volume-by-timing subgroups (figures 2, 3; appendix p 59), with estimated absolute effects at 5 years ranging from 8% to 12% (table 3). As most participants had synchronous metastatic disease, the power to detect an interaction was relatively low.
- We observed a significant interaction between effect of docetaxel and T stage 4 versus other T stage categories; 5-year baseline survival rate was broadly consistent for T stage 1–2 (27%, 95% CI 22–32) and 3 (25%, 22–29) compared with T stage 4 (17%, 12–23); and the T stage 4 category correlated strongly with disease timing (326 [97%] of 335 patients with clinical T stage 4 disease also had synchronous diagnoses, regardless of volume).

- The clearest evidence and the largest benefit of docetaxel was seen in patients with high-volume disease, who also had clinical T stage 4 disease (HR 0.36, 95% CI 0.26–0.49; figure 2): the group with the poorest prognosis (figure 4; appendix p 60). For this subgroup, the estimated absolute 5-year benefit of docetaxel on progression-free survival was 27% (95% CI 17–37), increasing it from 9% (5–15) with ADT alone to 35% (27–45) with ADT plus docetaxel (table 3). For overall survival, there was an estimated improvement in absolute survival of 35% (95% CI 24 to 47) at 5 years, improving it from 20% (14–29) with ADT alone to 55% (47–66) with ADT plus docetaxel (table 3).

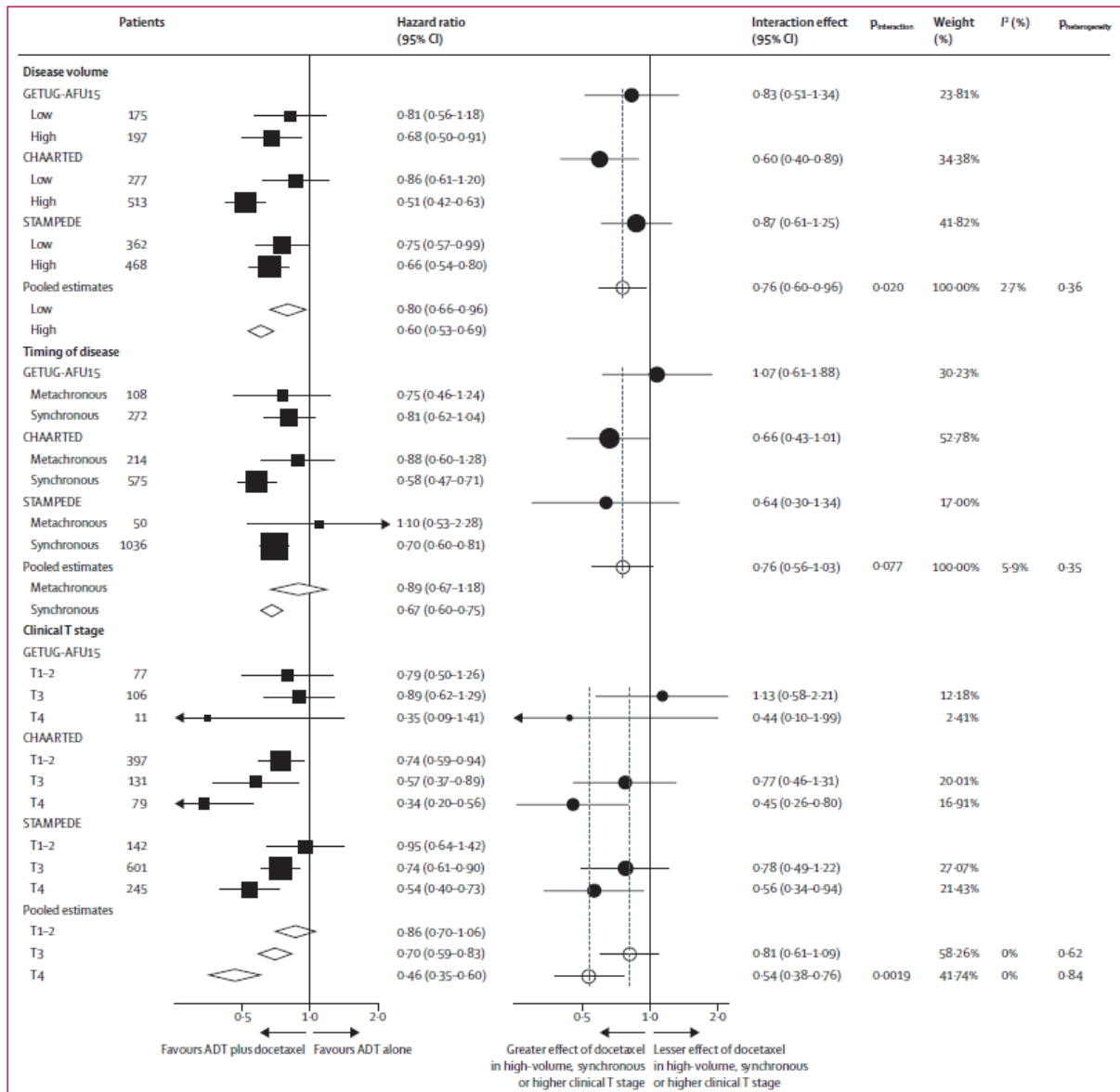


Figure 1: Effect of docetaxel on progression-free survival by disease volume, timing of metastatic disease diagnosis, and clinical T stage at randomisation
 The left-hand panel shows estimates of treatment effects within subgroups for individual trials, with boxes representing hazard ratios derived from Cox regression models fitted to each trial in turn, adjusted for the core covariate set and with missing covariate values imputed. The size of each square is directly proportional to the amount of information contributed by a trial, and the horizontal lines show the 95% CIs. The diamonds represent pooled estimates for each subgroup, derived using a within-trials framework,³⁸ with the centre denoting the HR and the extremities the 95% CI. The filled circles on the right-hand panel show the interaction effects (ratio of hazard ratios) within each trial. These are derived from Cox regression models fitted to each trial in turn, including a treatment interaction term, and adjusted for the core covariate set and with missing covariate values imputed. Horizontal lines show the 95% CIs. Open circles show the meta-analysis interaction effect from two-stage, fixed-effect inverse-variance meta-analysis, with the centre denoting the hazard ratio and the extremities the 95% CI ADT=androgen deprivation therapy.

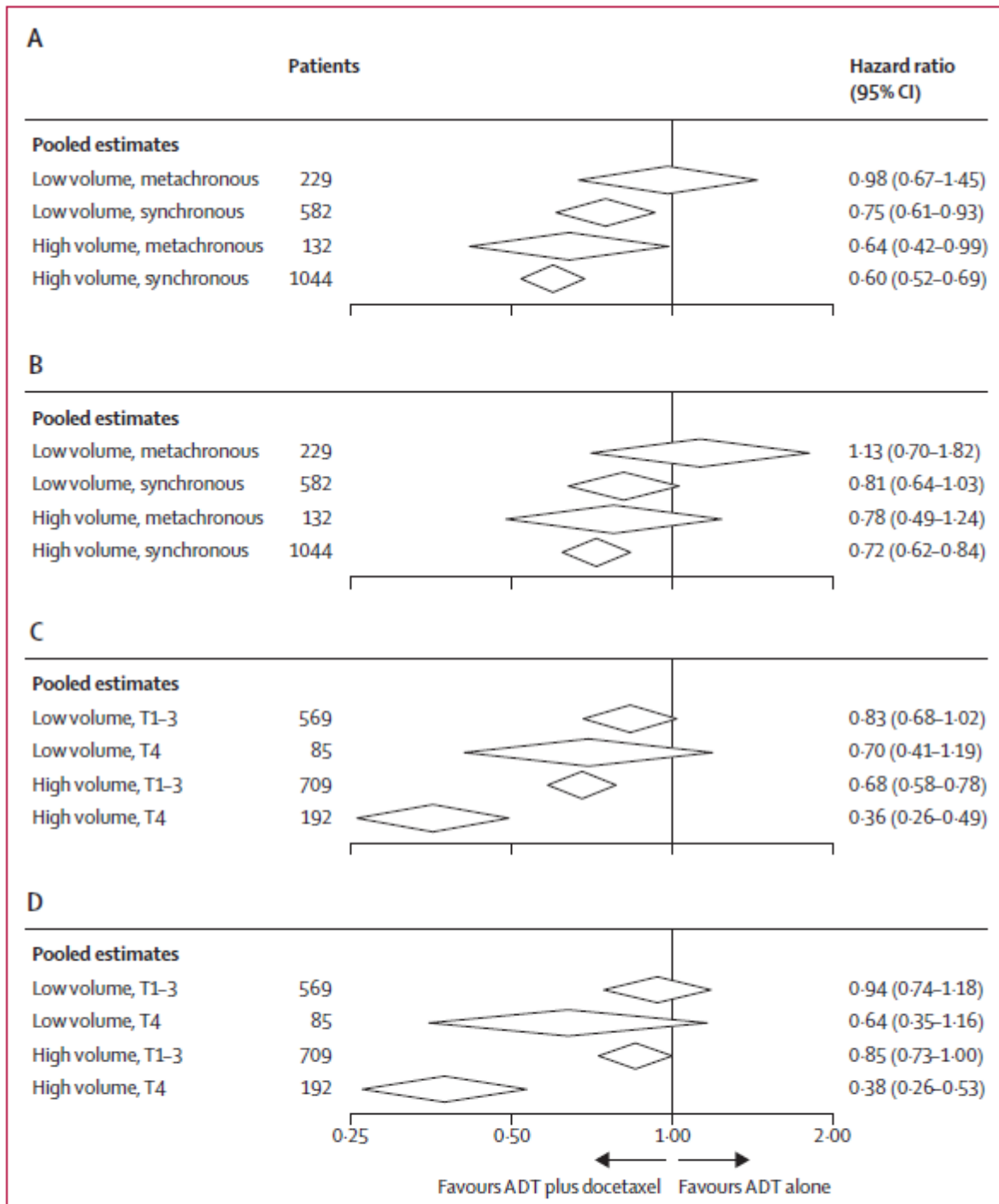


Figure 2: Effect of docetaxel on progression-free survival and overall survival by volume and timing of metastatic disease diagnosis and by volume and clinical T stage

Relative effects of ADT plus docetaxel versus ADT alone by disease volume and timing of metastatic disease diagnosis combined on progression-free survival (A); disease volume and timing of metastatic disease diagnosis combined on overall survival (B); disease volume and clinical T stage combined on progression-free survival (C); and disease volume and clinical T stage combined on overall survival (D). Each diamond represents the pooled estimates for each subgroup, derived using a within-trials framework,³⁶ with the centre denoting the hazard ratio and the extremities the 95% CI. ADT=androgen deprivation therapy.

	Progression-free survival				Overall survival			
	Number of events/patients*	Difference in survival at 5 years (95% CI)	5-year survival (95% CI), ADT alone	5-year survival (95% CI), ADT plus docetaxel	Number of events/patients	Absolute effect at 5 years (95% CI)	5-year survival (95% CI), ADT alone	5-year survival (95% CI), ADT plus docetaxel
Disease volume and timing of diagnosis								
Low volume, metachronous†	107/229	-1% (-15 to 12)	48% (39 to 60)	47% (36 to 61)	70/229	0% (-10 to 12)	72% (63 to 82)	73% (63 to 83)
Low volume, synchronous	346/582	8% (1 to 15)	37% (33 to 42)	45% (40 to 52)	267/582	8% (0 to 16)	52% (47 to 57)	60% (54 to 66)
High volume, metachronous	92/132	11% (-2 to 24)	14% (7 to 26)	25% (15 to 41)	78/132	10% (-6 to 26)	28% (18 to 43)	38% (25 to 57)
High volume, synchronous	856/1044	12% (7 to 16)	12% (10 to 14)	23% (20 to 28)	736/1044	12% (7 to 18)	26% (23 to 30)	39% (34 to 43)
Disease volume and clinical T stage								
Low volume, T stage 1-3	302/569	5% (-2 to 12)	42% (37 to 47)	46% (41 to 52)	225/569	4% (-3 to 11)	58% (53 to 63)	62% (57 to 68)
Low volume, T stage 4	61/85	12% (-6 to 29)	25% (15 to 39)	36% (22 to 59)	51/85	16% (-3 to 36)	38% (26 to 54)	54% (39 to 74)
High volume, T stage 1-3	562/709	8% (4 to 13)	14% (12 to 17)	22% (18 to 26)	484/709	6% (0 to 12)	29% (25 to 32)	35% (31 to 37)
High volume, T stage 4‡	157/192	27% (17 to 37)	9% (5 to 15)	35% (27 to 47)	136/192	35% (24 to 47)	20% (14 to 29)	55% (47 to 66)

*Numbers of patients and events per subgroup as defined; however, estimates in the analysis are from a one-stage model with adjustment and imputation including all patients and events, not restricted to those shown within each subgrouping. †161 (70%) of 229 patients had T stage 1-3, four (2%) had T stage 4, and 64 (28%) had missing data. ‡188 (98%) of 192 patients had synchronous and four (2%) had metachronous.

Table 3: Absolute effects of docetaxel on 5-year progression-free survival and overall survival by volume and timing, and volume and clinical T stage combined

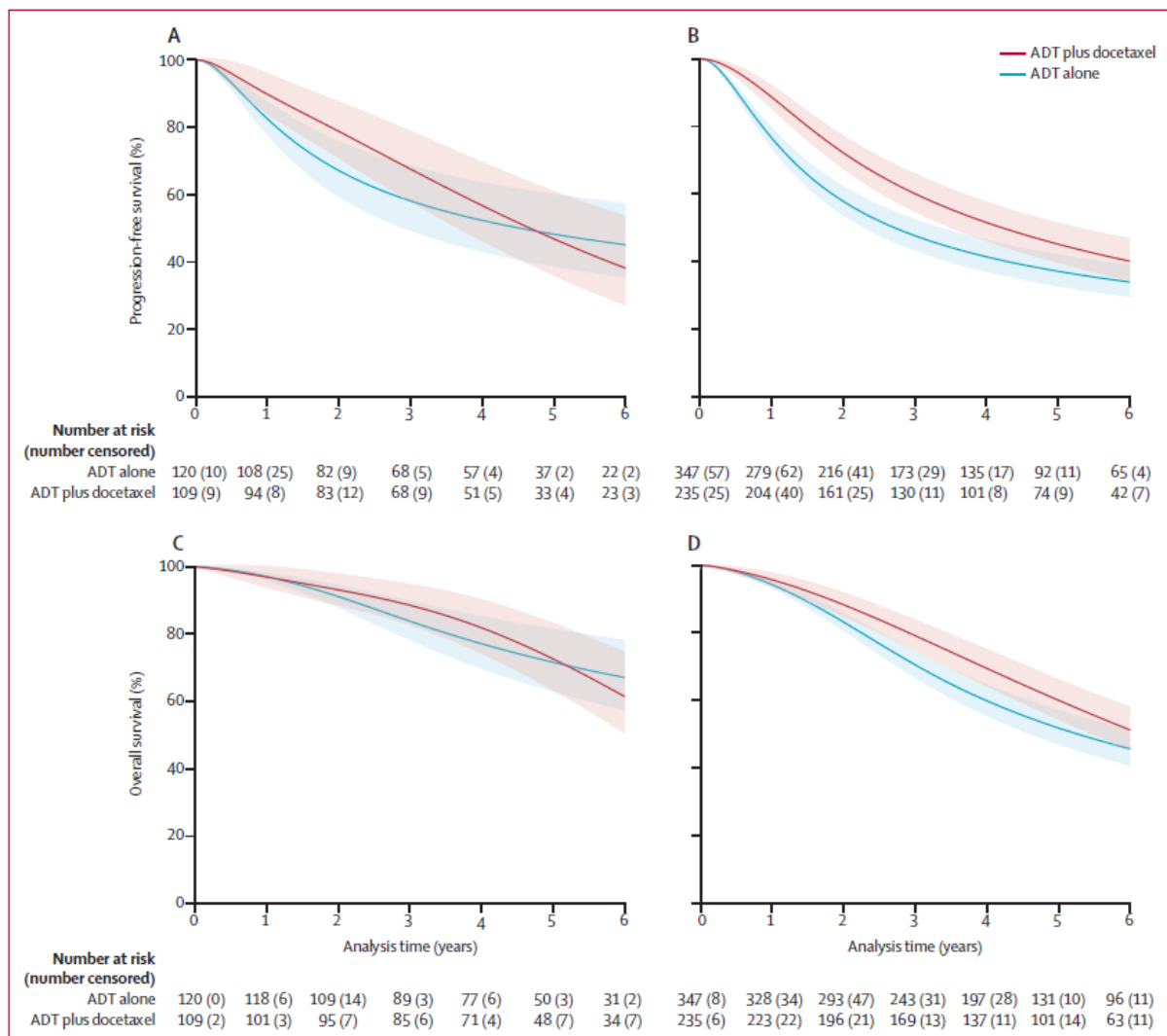


Figure 3: Effect of docetaxel on progression-free survival and overall survival for patients with low-volume disease, by timing of metastatic disease diagnosis. Predicted survival curves for patients with low-volume metastatic disease for the subgroups of patients with synchronous and metachronous diagnosis, based on a one-stage flexible parametric meta-analysis model fitted to the entire participant sample with interaction terms between docetaxel effect and each of the four volume-by-timing subgroups, accounting appropriately for aggregation bias, adjusted for the core covariate set and with missing covariate values imputed, and using regression standardisation to estimate marginal progression-free survival curves for low-volume, metachronous disease (A); progression-free survival curves for low-volume, synchronous disease (B); overall survival curves for low-volume, metachronous disease (C); and overall survival curves for low-volume, synchronous disease (D). Red indicates ADT plus docetaxel and blue indicates ADT alone. Shaded areas denote the 95% CIs. ADT=androgen deprivation therapy.

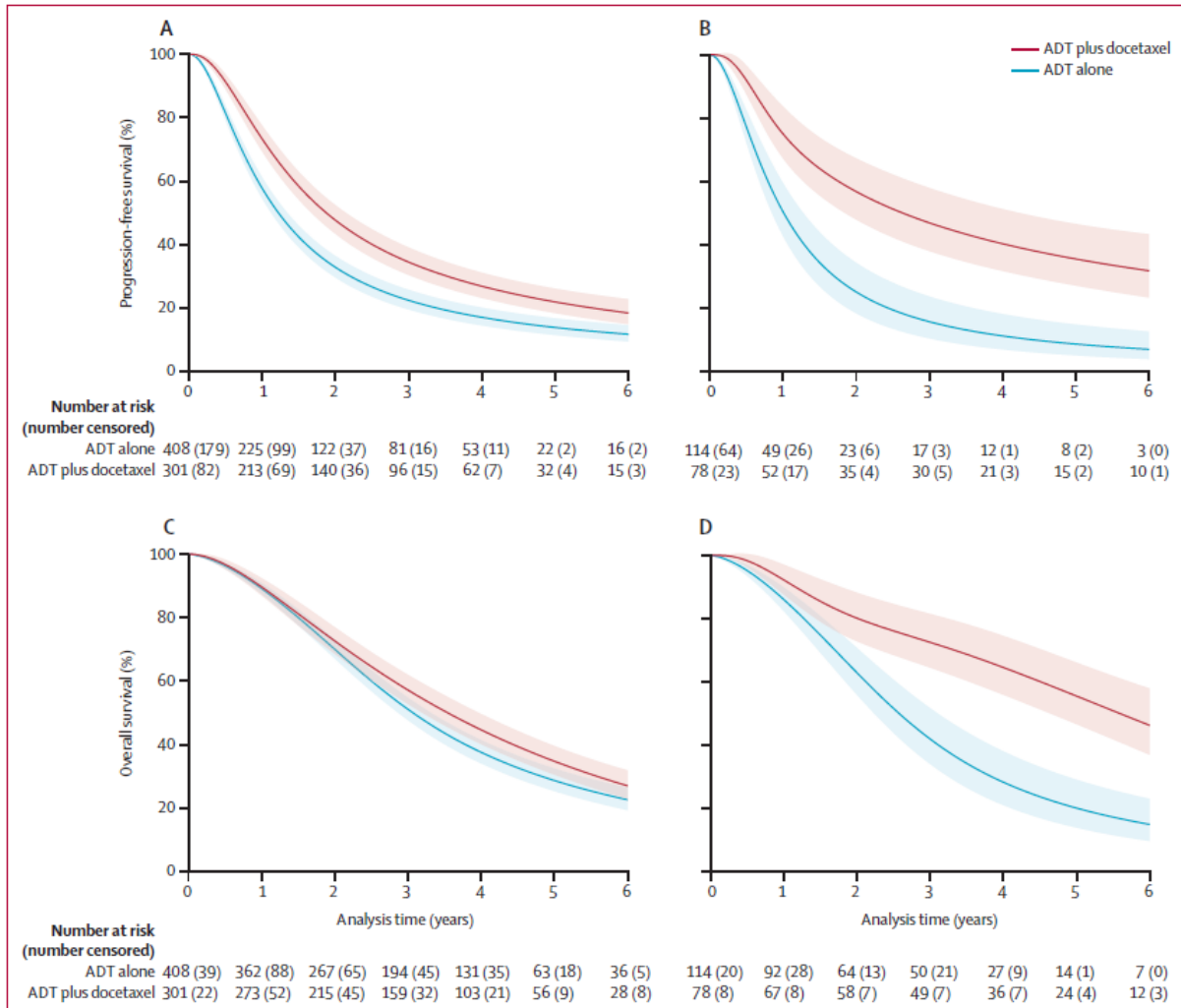


Figure 4: Effect of docetaxel on progression-free survival and overall survival for patients with high-volume disease, by clinical T stage
 Predicted survival curves for patients with high-volume metastatic disease, for subgroups based on clinical T stage, based on a one-stage flexible parametric meta-analysis model fitted to the entire participant sample with interaction terms between docetaxel effect and each of the four volume-by-stage subgroups, accounting appropriately for aggregation bias, adjusted for the core covariate set and with missing covariate values imputed, and using regression standardisation to estimate marginal progression-free survival curves for high-volume, T stage 1-3 (A); progression-free survival curves for high-volume, T stage 4 (B); overall survival curves for high-volume, T stage 1-3 (C); and overall survival curves for high-volume, T stage 4 (D). Shaded areas denote the 95% CIs. ADT=androgen deprivation therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of docetaxel to hormone therapy is best suited to patients with poorer prognosis for metastatic, hormone-sensitive prostate cancer based on a high volume of disease and potentially the bulkiness of the primary tumour. There is no evidence of meaningful benefit for patients with metachronous, low-volume disease who should therefore be managed differently. These results will better characterise patients most and, importantly, least likely to gain benefit from docetaxel, potentially changing international practice, guiding clinical decision making, better informing treatment policy, and improving patient outcomes.

Maiorano BA et al., 2022 [8].

Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis

- Siehe auch folgende SR mit ähnlicher Schlussfolgerung:
- Riaz IB et al., 2023 [12]: Nur direkte Evidenz berücksichtigen, indirekte Evidenz weist methodische Mängel auf.

Fragestellung

This study aims to carry out a meta-analysis of RCTs exploring the efficacy of combining a new ARTA plus docetaxel and ADT in patients with mHSPC.

Methodik

Population:

- Participants with mHSPC.

Intervention:

- ARTA (abiraterone, enzalutamide, apalutamide, or darolutamide) in combination with docetaxel and ADT.

Komparator:

- ADT plus docetaxel.

Endpunkte:

- Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), both radiographic (rPFS) and clinical (cPFS), major toxicities.

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search with no data restriction using Medline/PubMed, the Cochrane Library, and American Society of Clinical Oncology/European Society for Medical Oncology (ASCO/ESMO) Meeting abstracts to identify relevant studies, including those still unpublished in extenso, was carried out up to 10 April 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Considering the nature of evaluated studies (all randomized), we preferred to assess the study quality using the Jadad 5-item scale.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 Studien

Charakteristika der Population/Studien:

- All selected studies were phase III, double-blind, RCTs. The experimental arm included enzalutamide (n = 2), abiraterone (n = 1), darolutamide (n = 1), apalutamide (n = 1) plus docetaxel and ADT. The control arm was placebo (PBO) + docetaxel + ADT. In the ARASENS, PEACE-1, and ENZAMET trials, the ARTA/PBO was started concomitant to docetaxel and ADT; in the ENZAMET trial, up to two cycles of docetaxel were allowed before ARTA/PBO was started. In the TITAN and ARCHES trials, ARTA/PBO was administered to patients with no evidence of progression after a maximum of six cycles of docetaxel + ADT.

Table 1. Characteristics of the included studies

Trial	First author	Year	Experimental arm	Control arm	Other treatments allowed	Primary endpoint(s)	Age, years (range)	Age (years) median (IQR)	Volume of metastatic disease, n (%)		OS HR (95% CI)	rPFS HR (95% CI)	cPFS HR (95% CI)	Median follow-up, score months	Jadad score
									Low	High					
TITAN	Chi KN et al.	2019	Apalutamide + ADT	Placebo + ADT	Docetaxel for a maximum of 6 cycles before randomization	rPFS, OS	Exp 69 (45-94) Ctrl 68 (43-90)				0.67 (0.51-0.89)	0.48 (0.39-0.60)		44.0	5
ENZAMET	Davis ID et al.	2019	Enzalutamide + ADT	ADT (NSAA)	Docetaxel for a maximum of 6 cycles, up to 2 cycles were permitted before randomization.	OS	Exp 69.2 (63.2-74.5) Ctrl 69.0 (63.6-74.5)	Exp 272 (48.3) Ctrl 265 (47.2)	Exp 291 (51.7) Ctrl 297 (52.8)	0.67 (0.52-0.86)		0.40 (0.33-0.49)	34.0	3	
ARCHES	Armstrong AJ et al.	2019	Enzalutamide + ADT	Placebo + ADT	Docetaxel for a maximum of 6 cycles before randomization	rPFS	Exp 70 (46-92) Ctrl 70 (42-92)			0.81 (0.53-1.25)	0.39 (0.30-0.50)		44.6	5	
PEACE-1	Fizazi K et al.	2021	Abiraterone + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Radiotherapy to the primary tumor (for low metastatic burden)	rPFS, OS	Exp 66 (60-70) Ctrl 66 (59-70)	Exp 131 (37) Ctrl 123 (35)	Exp 224 (63) Ctrl 232 (65)	0.75 (0.59-0.95)	0.50 (0.34-0.74)	0.50 (0.40-0.63)	52.0	1	
ARASENS	Smith MR et al.	2022	Darolutamide + ADT	Placebo + docetaxel + ADT		OS	Exp 67 (41-89) Ctrl 67 (42-86)			0.68 (0.57-0.80)			Exp 43.7 Ctrl 42.4	5	

ADT, androgen deprivation therapy; CI, confidence interval; cPFS, clinical progression-free survival; Ctrl, control arm; Exp, experimental arm; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; NSAA, non-steroidal anti-androgen drug; OS, overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival.

Qualität der Studien:

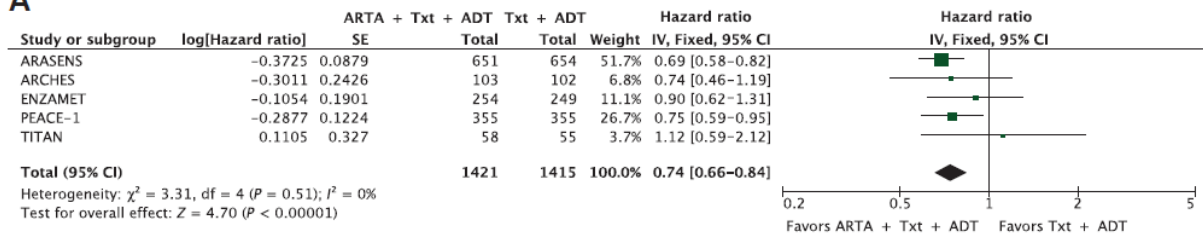
- Siehe Charakteristika.
- 3 Studien hohe Qualität, eine Studie mittlere Qualität, eine Studie niedrige Qualität.

Studienergebnisse:

OS:

- The pooled HR showed that adding an ARTA to docetaxel and ADT significantly reduced the risk of death compared with PBO plus docetaxel and ADT (HR: 0.74; 95% CI 0.66-0.84; $P < 0.00001$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.51$).

A



PFS

- The combination of an ARTA, docetaxel and ADT significantly prolonged rPFS compared with docetaxel plus ADT (HR: 0.50; 95% CI 0.42-0.60; $P < 0.00001$; fixed-effects, 3 studies).
- The combination of an ARTA, docetaxel and ADT significantly prolonged cPFS compared with docetaxel plus ADT (HR: 0.49; 95% CI 0.41-0.58; $P < 0.00001$; fixed-effects, 2 studies).

UE

- The triplet did not worsen the risk of any grade ($P = 0.45$) and severe AEs ($P = 0.07$) compared with the doublet (2 studies).

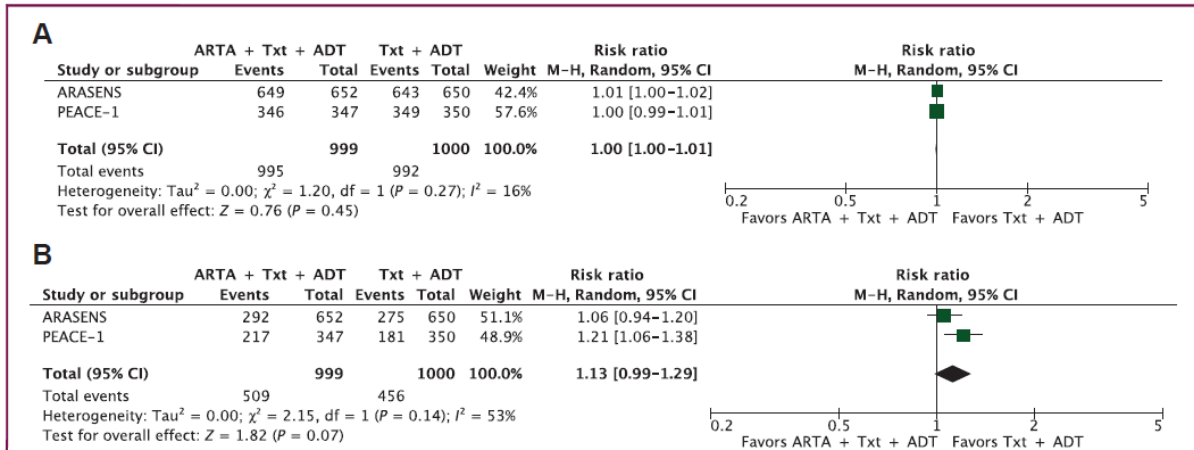


Figure 3. Safety profile ARTA plus docetaxel and ADT versus docetaxel plus ADT for (A) all-grade adverse events (AEs) and (B) severe AEs.

ADT, androgen deprivation therapy; ARTA, androgen receptor targeted agent; CI, confidence interval; df, degrees of freedom; M-H, Mantel-Haenszel; Txt, docetaxel.

- An increased risk of severe hypertension was associated with the triplet rather than the doublet.
- The risk of other severe AEs such as neutropenia, febrile neutropenia, and hepatotoxicity was not increased.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of an ARTA to docetaxel and ADT significantly prolongs survival compared with docetaxel and ADT in patients with mHSPC and should be adopted in daily clinical practice. Given the availability of several strategies in this setting, clinical and biological characteristics, drugs safety profile, and costs may help clinicians select the appropriate therapy for mHSPC patients who are more likely to benefit from treatment intensification.

Kommentare zum Review

- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Buonerba C et al., 2020 [2].

Predictors of efficacy of androgen-receptor-axis-targeted therapies in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

In this systematic review and meta-analysis, we aimed to identify baseline clinical characteristics associated with differential benefit from ARATs. We focused on the results obtained with ARAT agents to compute quantitatively their overall efficacy as a pharmaceutical class. Hence, we adopted a novel statistical approach [...] to explore potential baseline factors associated with heterogeneity of efficacy outcomes.

Methodik

Population:

- mCSPC (metastatic castration-sensitive prostate cancer) patients.

Intervention/Komparator:

- Androgen-receptoraxis-targeted (ARAT) agent plus ADT vs. ADT.

Endpunkte:

- PFS, OS.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library and EMBASE until March, 30th 2020.
- Abstracts and presentations from ASCO, ASCO GU, ESMO, as well as EMUC since 2010 until 2020 were also reviewed.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad-Scale.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five different open-label RCTs of were included.

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1
Main characteristics of the trials and trial populations included in the quantitative meta-analysis.

Ref.	Interventions	Primary end point	Secondary end points	Age (median, range)	PFS (median,range)	OS (median, range)	Use of subsequent therapies (%)	Follow-up (median, range)	baseline PSA (median, range)
LATITUDE (Fizazi et al., 2019)	AAPrednisone + ADT	OS - rPFS		67.3	33.0 (29.6-NR)	53.3 (48.2-NR)	30 %	51.8 (47.2–57.0)	
	PLACEBO + ADT			66.8	14.8 (14.7–18.3)	36.5 (33.5–40.0)	57 %		
TITAN (Chi et al., 2019)	APALUTAMIDE + ADT	OS - rPFS		69 (45–94)	NE	NE	37.6 %	22.7	5.97 (0–2682) ug/l
	PLACEBO + ADT			68 (43–90)	22.1 (18.5–32.9)	NE	60.9 %		
ENZAMET (Davis et al., 2019)	ENZALUTAMIDE	OS	cPFS	69.2 (63.2–74.5)	80 % at 3 years	0.80 (0.75–0.83)	67 %	34	
	STANDARD CARE			69 (63.6–74.5)	72 % at 3 years	0.72 (0.68–0.76)	85 %		
ARCHES (Armstrong et al., 2019)	ENZALUTAMIDE + ADT	rPFS	OS	70 (46–95)	NR	NR		14.4	5.4 (0–4,823.5) ng/mL
	PLACEBO + ADT			70 (42–92)	19.0 (16.6–22.2)	NR			
STAMPEDE (James et al., 2017; Hoyle et al., 2019)	COMBINATION THERAPY ADT	OS	PFS	67 (62.5–71.5)	HR 0.61 CI 95 % (0.49–0.79)	HR 0.45 CI 95 % (0.37–0.54)		42	113.5 (37.5–394.5) ng/mL
				67 (62.5–73)					

Qualität der Studien:

- While the **LATITUDE** trial had a Jadad score of 5, the **STAMPEDE** trial had a Jadad score of 3 because of the lack of double blindness. The ARCHES (Armstrong et al., 2019) and ENZAMET trials (Davis et al., 2019) both tested enzalutamide in men with mCSPC and allowed pretreatment or concurrent treatment with docetaxel, respectively. While the **ARCHES** trial was double-blind and placebo controlled (**Jadad Score, 5**), the **ENZAMET** trial was open-label (**Jadad score, 3**) and a standard nonsteroidal antiandrogen therapy was used in the comparator arm. Finally, the double-blinded TITAN (Chi et al., 2019) trial randomized mCSPC men to apalutamide plus ADT vs. placebo plus ADT, with docetaxel being allowed before enrollment in the trial.

Methodische Anmerkung: Der Jadad-Score für den TITAN-Trial konnte dem SR nicht entnommen werden. In Maiorano BA et al., 2022 [8] wurde der TITAN-Trial mit einem Jadad-Score von 5 (= hohe Qualität) bewertet.

Studienergebnisse:

- Overall, a total of 5427 mCSPC patients enrolled in five RCTs were evaluable for OS and PFS. Pooled OS-HR was 0.66 (95 % CI: 0.60–0.74), with no significant heterogeneity ($p = 0.87$, $I^2 = 0.0$ %) (Fig. 2).

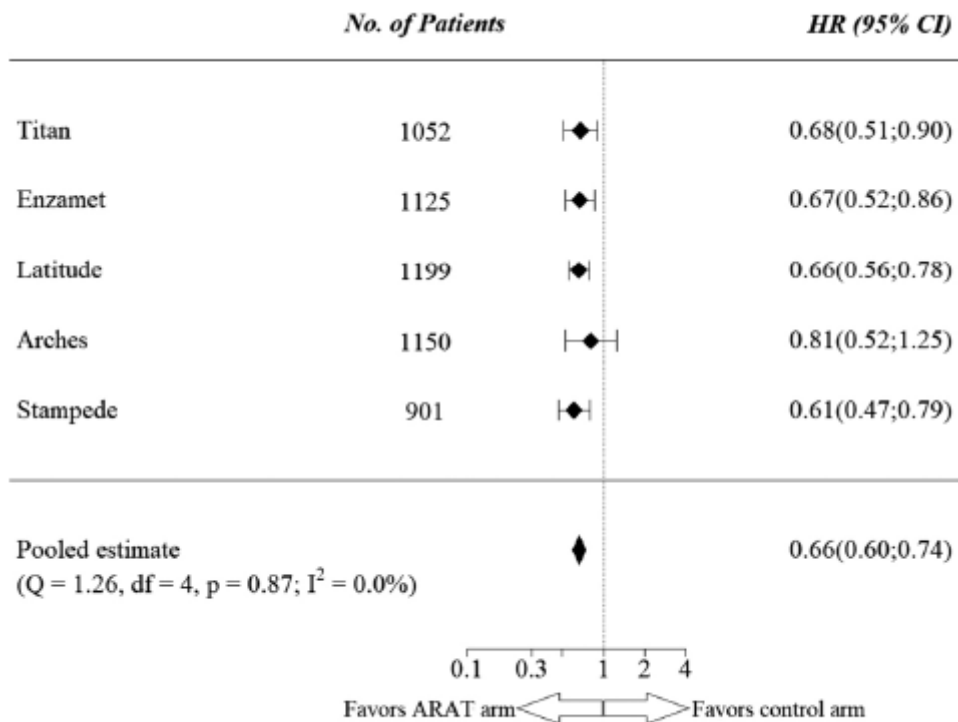


Fig. 2. Pooled HR for death of the trials included.

- Pooled PFS-HR was 0.46 (95 % CI: 0.40–0.53), with significant heterogeneity ($p = 0.02$, $I^2 = 63.5\%$) (Fig. 3).

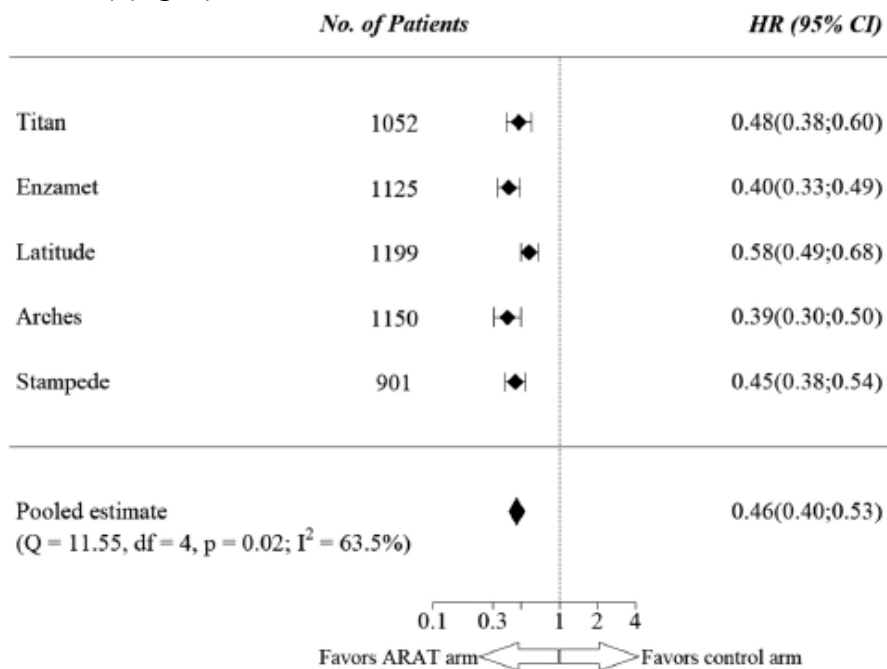


Fig. 3. Pooled HR for progression or death of the trials included.

- Among these 8 different dichotomous baseline variables, we found significant heterogeneity for OS-HR in men who had been pretreated or concurrently treated with docetaxel vs. men who were naïve to docetaxel (interaction OS-HR = 1.77; 95 % CI = 1.12–2.77; $p = 0.0134$) (Fig. 4).

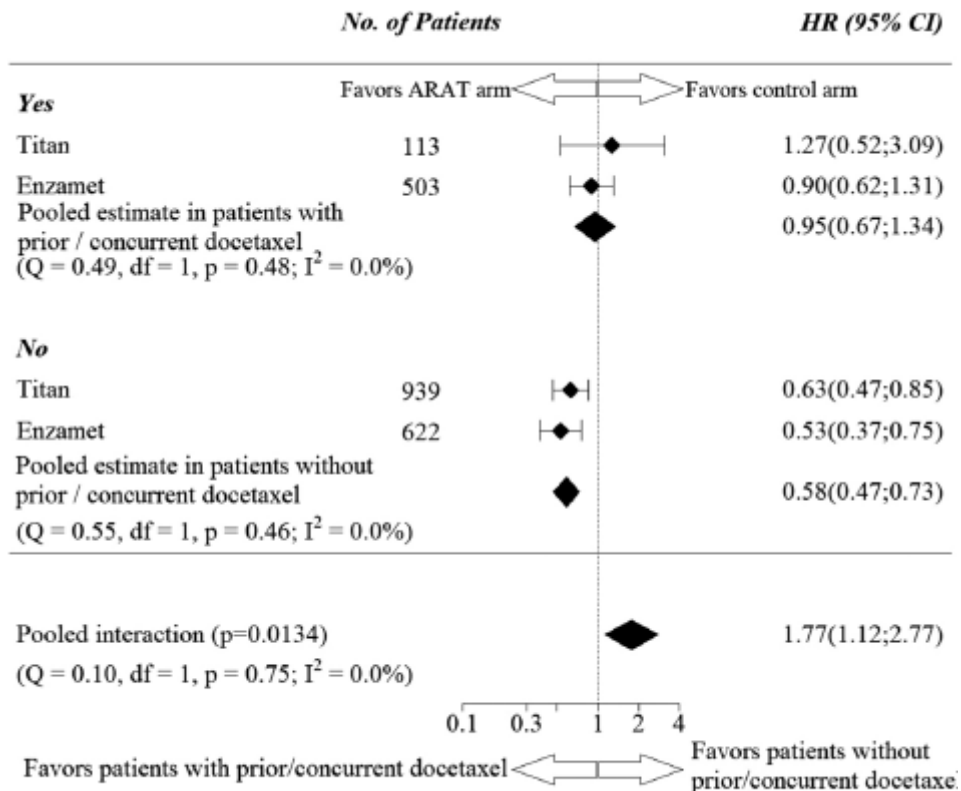


Fig. 4. Interactions between HR for death and previous docetaxel use.

- Men who had a high -disease burden vs. men who had a low disease burden had worse PFS benefit associated with ARAT agents (interaction PFS-HR = 1.27; 95 % CI = 1.01–1.59; p = 0.0395) (Fig. 5).

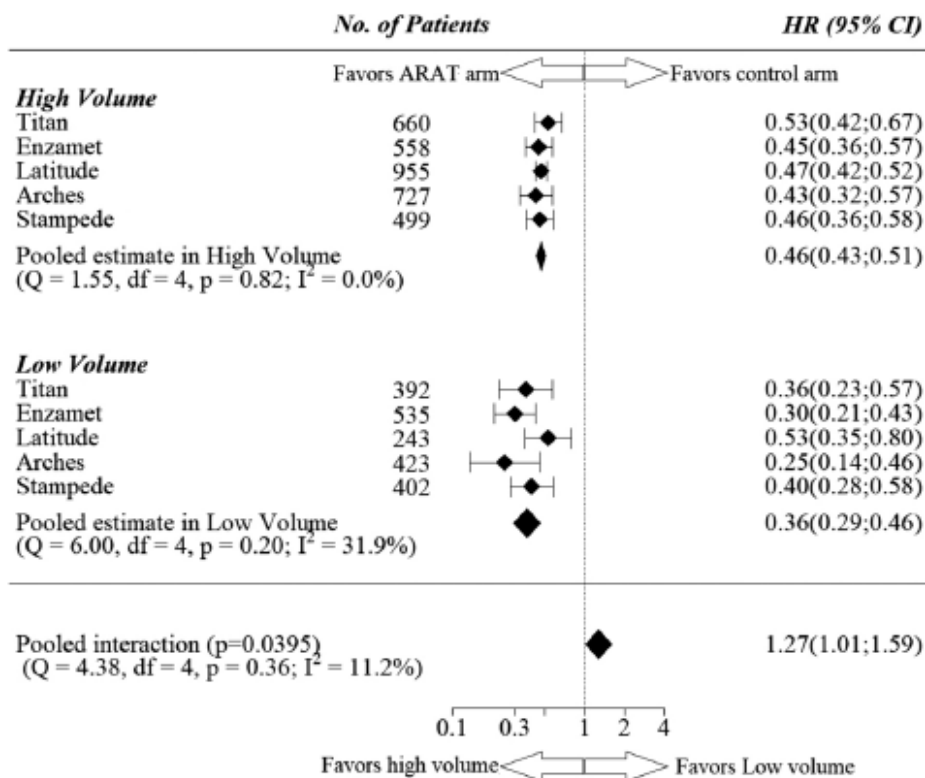


Fig. 5. Interactions between HR for progression or death and tumor volume.

- Similarly, men with visceral metastases vs. men without visceral metastasis also showed less benefit from ARAT in terms of PFS (interaction PFS-HR = 1.35; 95 % CI = 1.02–1.79; $p = 0.0347$) (Fig. 6).

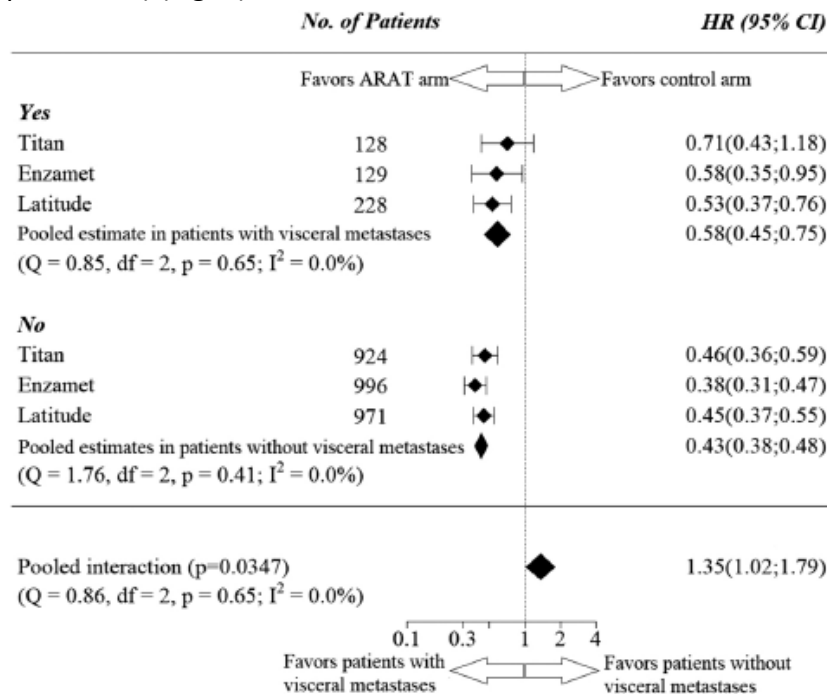


Fig. 6. Interactions between HR for progression or death and presence of visceral metastasis.

- No significant interaction was found for OS-HR and ECOG PS, Gleason score, age, LDH, PSA, tumor volume, visceral metastasis (Table 2) and for PFS-HR and ECOG PS, Gleason score, age, LDH, PSA, prior/concurrent docetaxel (Table 3).

Table 2
Non-significant sub-group differences in OS-HR.

Trials with available data	Categorization variable	Sample numerosity	Pooled OS- HR (95 % CI)	Pooled interaction OS-HR (95 % CI)
Titan, Enzamet, Latitude, Arches	Gleason score ≤ 8	1131	0.63 (0.46–0.85)	0.96 (0.68–1.35) $p = 0.794$
	Gleason score > 8	3971	0.66 (0.59–0.74)	
Titan, Latitude, Arches	PSA $<$ Median	1124	0.64 (0.52–0.79)	0.95 (0.71–1.25) $p = 0.699$
	PSA $>$ Median	1125	0.67 (0.56–0.81)	
Titan, Enzamet, Latitude, Stampede	High Volume	2672	0.64 (0.56–0.74)	1.05 (0.69–1.58) $p = 0.826$
	Low Volume	1572	0.62 (0.48–0.80)	
Titan, Enzamet, Latitude	Visceral metastasis	485	0.79 (0.52–1.19)	1.21 (0.75–1.98); $p = 0.436$
	No visceral metastasis	2891	0.66 (0.58–0.76)	
Titan, Latitude	< 65 years old	785	0.63 (0.50–0.79)	0.86 (0.64–1.16); $p = 0.323$
	> 65 years old	1709	0.73 (0.61–0.88)	
Titan, Enzamet	ECOG = 0	1486	0.68 (0.53–0.88)	1.09 (0.74–1.59) $p = 0.667$
	ECOG > 0	690	0.63 (0.47–0.83)	
Titan, Latitude	$<$ median LDH levels	1493	0.64 (0.53–0.77)	0.90 (0.67–1.21); $p = 0.475$
	$>$ median LDH levels	698	0.71 (0.57–0.87)	

Table 3
Non-significant sub-group differences in PFS-HR.

Trials with available data	Categorization variable	Sample numerosity	Pooled HR for progression or death (95 % CI)	Pooled interaction PFS-HR
Titan, Enzamet, Latitude, Arches	Gleason score \leq 8	1045	0.45 (0.33–0.60)	1.02 (0.77–1.37) p = 0.8750
	Gleason score $>$ 8	3294	0.44 (0.40–0.49)	
Titan, Latitude, Arches	PSA $<$ Median	1722	0.41 (0.34–0.49)	0.83 (0.66–1.05) p = 0.1273
	PSA $>$ Median	1673	0.49 (0.42–0.58)	
Titan, enzamet, Arches	Prior docetaxel	821	0.49 (0.40–0.61)	1.34 (1.00–1.56) p = 0.051
	No prior docetaxel	2506	0.40 (0.32–0.50)	
Titan, Enzamet, Arches	ECOG PS = 0	2380	0.42 (0.34–0.52)	0.98 (0.76–1.27) p = 0.903
	ECOG PS $>$ 0	948	0.43 (0.35–0.53)	
Titan, Latitude, Arches	$<$ 65 years old	1085	0.41 (0.34–0.50)	0.80 (0.63–1.02) p = 0.074
	$>$ 65 years old	2559	0.52 (0.46–0.57)	
Titan, Latitude	$<$ median LDH	1493	0.45 (0.38–0.54)	0.83 (0.62–1.11); p = 0.217
	$>$ median LDH	698	0.53 (0.42–0.66)	

Anmerkung/Fazit der Autoren

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. Further large, randomized clinical trials, such as the ongoing PEACE1 study, are required to define optimal treatment choice in men with mCSPC.

Kommentare zum Review

- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [6,7].

S3-Leitlinie Prostatakarzinom / Version 7.0 – Mai 2024 / AWMF-Registernummer: 043-022OL

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie Prostatakarzinom ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um die Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Betroffene und Behandelnde sollen durch die Leitlinie bei der Entscheidung über Früherkennungsmaßnahmen unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung bei der Früherkennung sicherzustellen. Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, dem Mann (mit Verdacht auf Prostatakarzinom oder nachgewiesenem Prostatakarzinom) angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für die lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse 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:

- Suchdatum für alle Suchen: 15.11.2023.
- Die Suchen wurden in Medline via Ovid und in der Cochrane Library durchgeführt.
- Zeitraum für die Suche: 2020-2023.

LoE/GoR

- Cochrane Risk of Bias Tool.
- für systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen das AMSTAR II Tool.

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95 % der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

7.20	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom soll zeitnah nach Diagnosestellung eine Androgendeprivation zur Reduktion des Risikos typischer Komplikationen (z. B. pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Harnleiterobstruktion) und ggf. zur palliativen tumorspezifischen Therapie eventueller Tumor- bzw. Metastasen-bedingter Symptome (z. B. Knochenschmerzen) eingeleitet werden.	
	Starker Konsens	

7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad 0	Eine Androgendeprivation kann durch chirurgische Kastration, durch subkutan oder intramuskulär zu verabreichende Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Agonisten oder durch subkutan oder oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	[1141] , [1223]	
	Starker Konsens	

7.22	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Patienten mit ausgeprägten Tumor- bzw. Metastasen-bedingten Schmerzen oder drohenden Komplikationen (z. B. Rückenmarkskompression) sollte die Androgendeprivation mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Antagonisten und/oder mit einem Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitor (ARPI: Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid) eingeleitet werden.	
	Starker Konsens	

7.23	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Eine Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Androgenrezeptorantagonisten der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Flutamid) soll bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume, high- und low-risk, sowie de novo und metachron metastasiert erfolgen.	
Level of Evidence 1+, 1-	[1224] , [1225] , [1226]	
	Starker Konsens	
7.25	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	<p>Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom sollen mit Einleitung der Androgendeprivation, spätestens innerhalb von drei Monaten danach, über eine Kombinationstherapie (gemäß 7.26) aufgeklärt werden, sowie über:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die zu erwartende Überlebenszeit trotz des nicht-kurativen Charakters der Therapie • die unerwünschten Wirkungen • den Einfluss auf die Lebensqualität. 	
	Starker Konsens	
7.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A/O	<p>a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>b. 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)</p> <p>c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom und hohem Tumolvolumen („<i>high volume disease</i>“), die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: 0)</p>	

Level of Evidence 1+, 1++, 2+	[1227] , [1228] , [1229] , [1224] , [1225] , [1230] , [1231] , [1232] , [1233]	
	1+: Empfehlung a & b 1++: Empfehlung c 2+: Empfehlung d	
	Starker Konsens	
7.27	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Darolutamid, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Darolutamid-Gabe in einer Dosierung von 2 x 600 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll innerhalb von 6 Wochen nach erster Darolutamid-Gabe beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden.</p> <p>e. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Abirateron, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Abirateron-Gabe in einer Dosierung von 1000 mg/Tag (plus Prednison/Prednisolon) innerhalb von 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll ab 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden.</p>	
Level of Evidence 1+ 1++ 2+	[1228] , [1229] , [1224] , [1225] , [1230] , [1231] , [1232]	
	1+: Empfehlung a, b & c 1++: Empfehlung d 2+: Empfehlung e	
	Starker Konsens	

7.28	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen. Wird die Behandlung mit einem Medikament aus der Kombination wegen intolerabler Nebenwirkungen abgebrochen, dann soll die übrige Therapie wie vorgesehen weitergeführt werden.	
	Starker Konsens	
7.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation angeboten werden.	
Level of Evidence 1++	[1234] , [1146]	
	Starker Konsens	

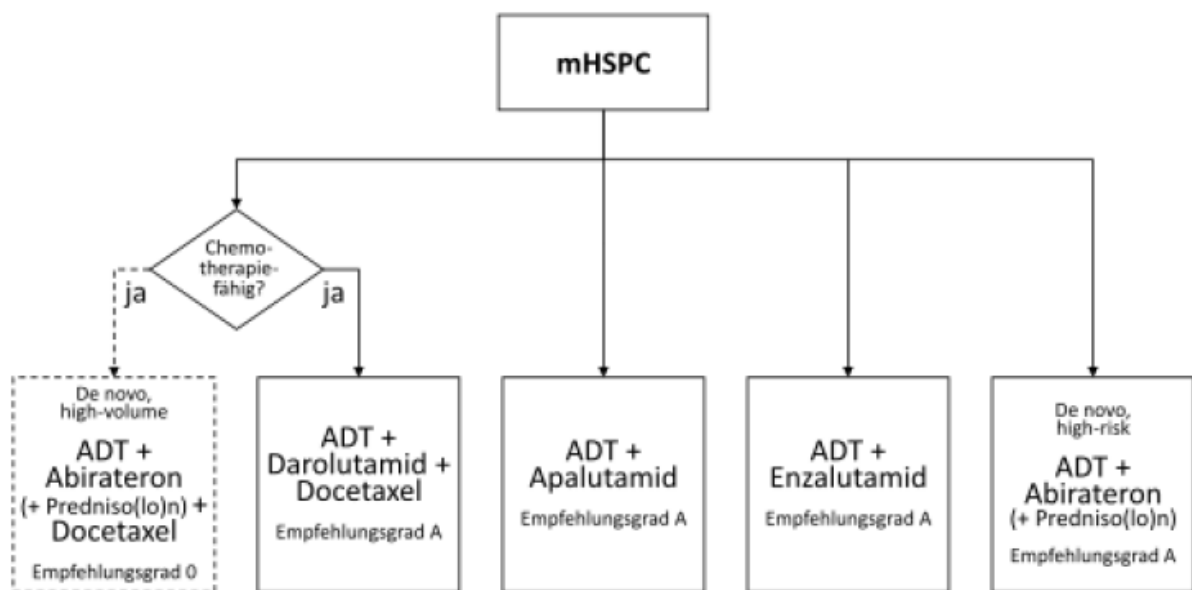


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Darstellung der gemäß 7.26 und 7.27 empfohlenen Therapieoptionen zur systemischen Therapie des mHSPC.

Referenzen

1141. Studer U, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de RT, Hauri D, 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;24:1868-1876. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
1146. Wilt T, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2001;CD003506. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>

1223. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;6:CD003506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194882/>
1224. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE). *Lancet Oncol.* 2019;20:686-700. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987939/>
1225. Fizazi K, Tran NP, 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;377:352-360. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/>
1226. Sweeney C, Chen Y, Carducci M, Liu G, Jarrard D, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-746. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>
1227. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes A, Chung B, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN). *Lancet Oncol.* 2019;20:1518-1530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578173/>
1228. 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;381:13-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/>
1229. Armstrong A, Szmulewitz R, Petrylak D, 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;37:2974-2986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/>
1230. Smith M, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg C, Crawford E, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1132-1142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179323/>
1231. Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg C, Crawford E, 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.* 2023;41(20):3595-3607. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795843/>
1232. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, 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 × 2 factorial design. *Lancet.* 2022;399(10336):1695-1707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405085/>
1233. 70 years): The PEACE-1 trial. ASCO GU. 2023
1234. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2019;30:1992-2003. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068/>

Cornford P et al., 2024 [5].

EAU, EANM, ESTRO, ESUR, ISUP, SIOG

Guidelines on Prostate Cancer

Zielsetzung/Fragestellung

The Prostate Cancer (PCa) Guidelines Panel have prepared this guidelines document to assist medical professionals in the evidence-based management of PCa.

It must be emphasised that clinical guidelines present the best evidence available to the experts but following guideline recommendations will not necessarily result in the best outcome. Guidelines can never replace clinical expertise when making treatment decisions for individual patients, but rather help to focus decisions - also taking personal values and preferences/individual circumstances of patients into account.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse nicht im Detail beschrieben, externes Begutachtungsverfahren über Peer-Review;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between April 1st 2022 and May 1st 2023.

LoE/GoR

- Modified GRADE approach, RoB tool.

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

- **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.

Empfehlungen: 6.6.8 Guidelines for the first-line treatment of hormone-sensitive 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 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
At the start of ADT offer luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists or orchiectomy to patients with impending clinical complications such as spinal cord compression or bladder outlet obstruction.	Strong
Do not offer AR antagonist monotherapy to patients with M1 disease.	Strong
Do not offer ADT monotherapy to patients whose first presentation is M1 disease if they have no contra-indications for combination therapy and have a sufficient life expectancy to benefit from combination therapy (≥ 1 year) and are willing to accept the increased risk of side effects.	Strong
Offer ADT combined with abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide to patients with M1 disease who are fit for the regimen.	Strong

Offer docetaxel only in combination with ADT plus abiraterone or darolutamide to patients with M1 disease who are fit for docetaxel.	Strong
Offer ADT combined with prostate radiotherapy (using doses up to the equivalent of 72 Gy in 2 Gy fractions) 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 surgery to M1 patients outside of clinical trials.	Strong
Only offer metastasis-directed therapy to M1 patients within a clinical trial setting or a well-designed prospective cohort study.	Strong

*All the following statements are based on metastatic disease defined by bone scintigraphy and CT scan/MRI.

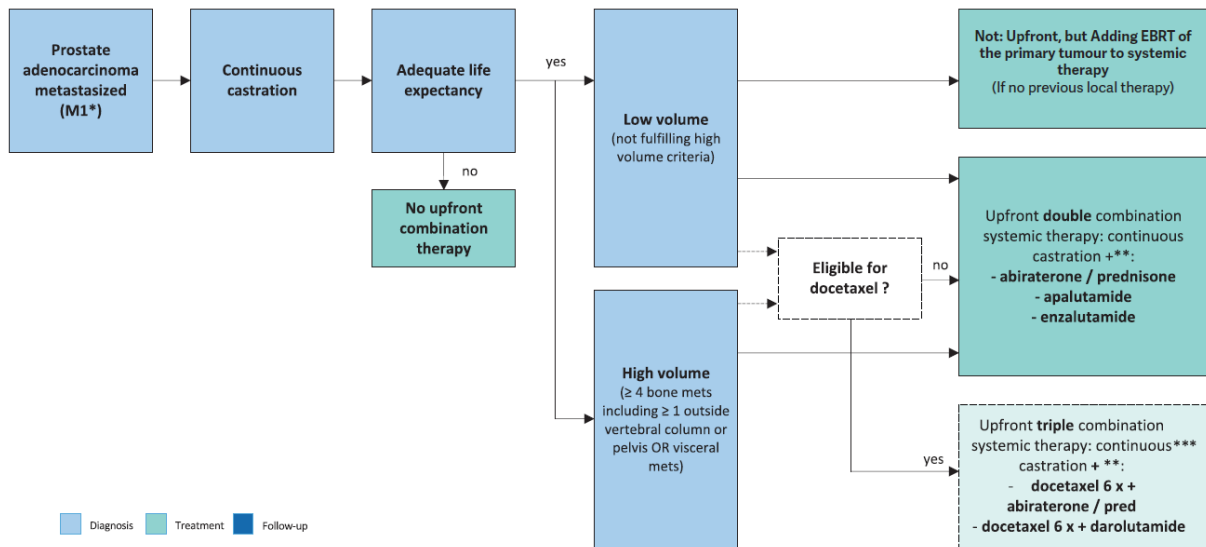


Figure 6.5: Treatment of metastasized (M1*) – disease, M+HSPC

* Based on staging using combination of bone scan and CT.

** Alphabetical order.

***not for low volume, metachronous disease.

1EBRT: IMRT/VMAT + IGRT of the prostate (equivalent of up to 72 Gy in 2 Gy fractions).

☐ = weak recommendation.

EBRT = external beam radiotherapy; IGRT = image-guided radiotherapy; IMRT = intensity-modulated radiotherapy.

#Note: Please be aware that the various options in the following flowcharts present a generalised approach only, and cannot take the management of individual patients into account, nor the availability of resources.

Hintergrundinformation:

6.6 Management of Metastatic prostate cancer

6.6.3 First-line hormonal treatment

Primary ADT has been the SOC for over 50 years [1034]. There is no high-level evidence in favour of a specific type of ADT for oncological outcomes, neither for orchiectomy nor for a LHRH agonist or antagonist. The level of testosterone is reduced much faster with orchiectomy and LHRH antagonist, therefore patients with impending spinal cord compression or other potential impending complications from the cancer should be treated with either a bilateral orchidectomy or LHRH antagonists as the preferred options. There is a suggestion in some studies and a SR and meta-analysis that cardiovascular side effects are less frequent in patients treated with LHRH antagonists than patients treated with LHRH agonists [1053, 1097- 1099]; therefore, patients with pre-existing cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors might be considered to be treated with antagonists if a chemical castration is chosen.

6.6.3.1 Non-steroidal anti-androgen monotherapy

Based on a Cochrane review comparing older generation non-steroidal anti-androgen (NSAA) monotherapy to ADT (either medical or surgical), NSAA was considered to be less effective in terms of OS,

clinical progression, treatment failure and treatment discontinuation due to AEs [1100] and is generally not recommended also because ADT-based combination treatments have become SOC.

6.6.3.2 Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy

Three independent reviews [1101-1103] and two meta-analyses [1104, 1105] looked at the clinical efficacy of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy. All of these reviews included eight RCTs of which only three were conducted in patients with exclusively M1 disease. So far, the SWOG 9346 is the largest trial addressing IAD in M1b patients [1106]. Of 3,040 screened patients, only 1,535 patients met the inclusion criteria. This highlights that only about 50% of M1b patients can be expected to be candidates for IAD, i.e. the best PSA responders. This was a non-inferiority trial leading to inconclusive results: the actual upper limit was above the pre-specified 90% upper limit of 1.2 (HR: 1.1, CI: 0.99–1.23), the pre-specified non-inferiority limit was not achieved, and the results did not show a significant inferiority for any treatment arm. However, based on this study inferior survival with IAD cannot be completely ruled out even in this highly selected subgroup. The use of intermittent ADT has been superseded as continuous ADT based combination therapy has become SOC.

6.6.3.3 Early versus deferred androgen deprivation therapy

Early treatment before the onset of symptoms is recommended in the majority of patients with metastatic hormone-sensitive disease despite lack of randomised phase III data in this specific setting and specifically not with the combination therapies that are standard nowadays.

A Cochrane analysis from 2019 about the topic concluded that early ADT probably extends time to death of any cause and time to death from PCa [1107]. Since the analysis included only a very limited number of metastatic patients, the benefit of early ADT in this setting remains unproven. All of the trials testing the combination therapies in the metastatic hormone-sensitive setting also included asymptomatic patients. The only candidates with metastatic disease who may possibly be considered for deferred treatment are asymptomatic patients with a strong wish to avoid treatment-related side effects. The risk of developing symptoms, and even dying from PCa, without receiving the benefit from ADT with deferred treatment has been highlighted [1108, 1109], but in the era before next generation imaging was used. Patients with deferred treatment for advanced PCa must be amenable to close follow-up. Another potential exception are patients with recurrent oligometastatic disease who have a strong wish to postpone the start of ADT (see Section 6.4.7).

6.6.4 Combination therapies

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

6.6.4.1 ‘Combined’ androgen blockade with older generation NSAA (bicalutamide, flutamide, nilutamide)

Systematic reviews have shown that CAB using a NSAA appears to provide a small survival advantage (< 5%) vs. monotherapy (surgical castration or LHRH agonists) [1110, 1111] but this minimal survival advantage must be balanced against the increased side effects. In addition, the newer combination therapies (see Tables 6.4.3, 6.4.4, 6.4.5) are more effective as shown specifically for enzalutamide which was tested against NSAA in a phase III trial [1112]. More recently another trial has demonstrated a significant OS benefit for the addition of rezvilutamide vs. addition of bicalutamide to ADT in patients with high-volume mHSPC [1113]. Therefore combination with NSAAs should only be considered if other combination therapies are not available.

6.6.4.2 Androgen deprivation combined with other agents

6.6.4.2.1 Androgen deprivation therapy combined with chemotherapy

Three large RCTs were conducted [775, 1088, 1114]. All trials compared ADT alone as the SOC with ADT combined with immediate docetaxel (75 mg/sqm, every three weeks within three 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. In the GETUG 15 trial, all patients had M1 PCa, either de novo or after a primary treatment [1114]. They were stratified based on previous treatment and Glass risk factors [1085]. In the CHARTED trial the same inclusion criteria applied, and patients were stratified according to disease volume (see Table 6.4.1) [1088].

STAMPEDE is a multi-arm multi-stage trial in which the reference arm (ADT monotherapy) included 1,184 patients. One of the experimental arms was docetaxel combined with ADT (n = 593), another was docetaxel combined with zoledronic acid (n = 593). Patients were included with either M1 or N1 or having two of the following three criteria: T3/4, PSA ≥ 40 ng/mL or ISUP grade group 4–5. Also relapsed patients after local treatment were included if they met one of the following criteria: PSA ≥ 4 ng/mL with a PSA-DT

< six months or a PSA \geq 20 ng/mL, N1 or M1. No stratification was used regarding metastatic disease volume (high/low volume) [775]. In all three trials toxicity was mainly haematological with around 12–15% grade 3–4 neutropenia, and 6–12% grade 3–4 febrile neutropenia. The use of granulocyte colony-stimulating factor receptor (GCSF) was shown to be beneficial in reducing febrile neutropenia. Primary or secondary prophylaxis with GCSF should be based on available guidelines [1116, 1117].

Docetaxel in all three trials was used at the standard dose of 75 mg/sqm every three weeks, six cycles in CHAARTED and STAMPEDE and up to nine cycles in GETUG-AFU-15. In subgroup analyses from GETUG-AFU 15 and CHAARTED the beneficial effect of the addition of docetaxel to ADT was most evident in men with de novo metastatic high-volume disease [1089, 1090], while it was in the same range whatever the volume in the post-hoc analysis from STAMPEDE [1115]. The effect of adding docetaxel was less apparent in men who had prior local radical treatment although the numbers were small and the event rates lower. A SR and meta-analysis which included these three trials showed that the addition of docetaxel to SOC improved survival [1117]. 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). In a SR and meta-analysis of individual participant data from the three trials it has been shown that there is no meaningful beneficial effect of addition of docetaxel to ADT for patients with metachronous low volume disease. Interestingly the largest absolute improvement at five years was observed for the patients with high volume and clinical stage four disease [1118].

Based on these data, upfront docetaxel combined with ADT was considered as a standard in men presenting with metastases at first presentation, provided they are fit enough to receive docetaxel [1117]. More recently two large Phase III studies have now shown an OS benefit by adding an ARPI to ADT and docetaxel. Therefore adding docetaxel alone to ADT should only be considered if no ARPI is available or all available ones are contraindicated (see Section 6.4.4.2.3).

6.6.4.2.2 Combination with an ARPI alone (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 [814, 1070, 1119] (see table 6.4.4). The primary objective of both trials was an improvement in OS. Both trials showed a significant OS benefit. In LATITUDE with only *de novo* high-risk metastatic patients included, the HR reached 0.62 (0.51–0.76) [1070]. 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 [814]. 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 category was [1120].

All secondary objectives such as PFS, time to radiographic progression, time to pain, or time to chemotherapy were in favour of the combination. No difference in treatment-related deaths was observed with the combination of ADT plus AAP compared to ADT monotherapy (HR: 1.37 [0.82–2.29]). However, twice as many patients discontinued treatment due to toxicity in the combination arms in STAMPEDE (20%) compared to LATITUDE (12%) [1119]. Based on these data upfront AAP 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.

In three large RCTs (TITAN, ARCHES and ENZAMET) the addition of AR antagonists to ADT in men with mHSPC was tested [1068, 1069, 1112]. In ARCHES the primary endpoint was radiographic PFS (rPFS). In the primary analysis rPFS 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 the final prespecified analysis the key secondary endpoint OS was significantly improved with a HR of 0.66 (0.53–0.81) and a significant benefit for rPFS was maintained with a HR of 0.63 (0.52–0.76) [1121]. In ENZAMET the primary endpoint was OS. The addition of enzalutamide to ADT in the first analysis improved OS with a HR of 0.67 (0.52–0.86) compared to ADT plus a non-steroidal antiandrogen. Approximately half of the patients had concomitant docetaxel; about 40% had prior local therapy and about half of the patients had low-volume disease [1069]. In a planned later analysis with a median followup of 68 months the OS benefit of adding enzalutamide was maintained with a HR of 0.7 (0.58–0.84) [1122]. In the TITAN trial, ADT plus apalutamide was used and rPFS and OS were co-primary endpoints. In the primary analysis rPFS 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 the final analysis the HR for OS was 0.65 (0.53–0.79) without adjustment for cross-over. In this trial 16% of patients had prior local therapy, 37% had low-volume disease and 11% received prior docetaxel [1068, 1123]. In the more recently published CHART trial, ADT plus rezvilutamide was tested vs. ADT plus bicalutamide in patients with high-volume de novo metastatic disease. Ninety percent of the patients were recruited in China. Overall survival and rPFS were co-primary endpoints. At

the pre-planned interim analysis rezvilutamide significantly improved rPFS compared with bicalutamide with a HR of 0.44 (0.33–0.58) and OS with a HR of 0.58 (0.44–0.77) [1113].

In summary, the addition of the new AR antagonists significantly improves clinical outcomes with no convincing evidence of differences between subgroups. The majority of patients had de novo metastatic disease and the evidence is most compelling in this situation. In the trials with the new AR antagonists, a proportion of patients had metachronous disease (see Table 6.4.5); in the subgroup analyses the effect seemed to be consistent and therefore, a combination should also be offered for men progressing after radical local therapy [1122, 1124, 1125].

6.6.5 Treatment selection and patient selection

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 doublet combination therapies has been convincingly proven to be superior over another [1132-1137]. In a SR and meta-analysis looking at association between age and efficacy of combination therapy patients seemed to profit from combination therapy irrespective of age [1138]. As a consequence, patients should be offered combination treatment unless there are clear contraindications or they present with asymptomatic disease and a very short life expectancy (based on non-cancer comorbidities).

Since the data of the abovementioned Phase III trials of the triplet therapies have been reported, docetaxel as sole addition to ADT is not longer a valid option in the majority of patients if an androgen receptor pathway inhibitor (ARPI) is available and there are no contra-indications to use one. From subgroup analysis of all the above-mentioned RCTs we know that probably all subgroups (high vs. low volume/risk and synchronous vs. metachronous) can profit from the addition of an ARPI to ADT. Therefore, in view of the current data the recommendation is using ADT plus ARPI as the sole additional therapy or the triplet with an ARPI plus docetaxel. Formally the question what the added value of adding docetaxel to ADT plus an ARPI has not been evaluated, but since triplet therapy seems not to add a lot of unexpected overlapping toxicities, the data should be discussed with patients who are fit for chemotherapy and an ARPI, realising that most of the toxicity is caused by adding the chemotherapy. There is more evidence for using the triplet in synchronous disease and the OS benefit in PEACE-1 seemed to be driven mostly by the high volume patients at the time point of the analysis for the publication, in ARASENS only few patients had low volume disease.

Of interest in some SRs and meta-analysis the authors found no significant difference for OS and/or PFS using the systemic triplet therapy compared to adding an ARPI alone to ADT [1135, 1139-1141]. In contrast one meta-analysis suggested a benefit of systemic triplet therapy versus ADT and ARPI and another meta-analysis showed a benefit in patients with high volume disease [1136, 1142]. In summary, the choice will most likely be driven by fitness for docetaxel, the nature of the disease (low/high volume; synchronous/ metachronous), patient preference, the specific side effects, availability, logistics and cost.

6.6.6 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 ADT plus RT to the prostate. This trial confirmed that RT to the primary tumour did not improve OS in unselected patients [1091]. However, following the results from CHARTED 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. This was confirmed by the latest analysis of long-term follow-up (median follow-up of 61 months [HR: 0.64 for OS benefit in the low-volume group]) [1144].

A secondary, not pre-planned analysis of the STAMPEDE trial confirmed the benefit of prostate RT in patients with ≤ 3 bone metastases, but also showed a benefit in patients with M1a disease [1145]. No evidence of difference in time to symptomatic local events was found with median follow-up of over five years [1144]. The dose used in these indications should be equivalent of up to 72 Gy in 2 Gy fractions. 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 AAP, 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 SR 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) [1146]. However, there was a clear difference in the effect of metastatic

burden on survival with an absolute improvement of 7% in three-year survival in men who had four or fewer bone metastases.

6.6.7 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. In a retrospective analysis on 211 patients treated with MDT, Milenkovic et al. aimed at defining prognostic factors for MFS, palliative ADT-free (pADT) survival and cause-specific survival (CSS). With a median follow-up of 42 months after MDT, patients with cN1 only had significantly superior 5-years MFS, pADT and CSS when compared to patients with M1 disease ($p < 0.02$). Of interest, 23% of patients were free of biochemical recurrence at five years [1147]. There are two randomised phase II trials testing metastasisdirected therapy (MDT) using surgery \pm SABR vs. surveillance [1148] or SABR vs. surveillance in men with oligorecurrent PCa [1149]. Oligo-recurrence was defined as < 3 lesions on choline-PET/CT only [1148] or conventional imaging with MRI/CT and/or bone scan [1149]. The sample size was small with 62 and 54 patients, respectively, and a substantial proportion of them had nodal disease only [1148]. Androgen deprivation therapy-free survival was the primary endpoint in one study which was longer with MDT than with surveillance [1148]. The primary endpoint in the ORIOLE trial was progression after six months which was significantly lower with SBRT than with surveillance (19% vs. 61%, $p = 0.005$) [1149].

Recently the combined results of STOMP and ORIOLE confirmed the significant improvement in PFS in favour of MDT (HR: 0.44, $p < 0.001$) [1150].

A phase II trial assessed the biochemical response after 18F-DCFPyL PET/MRI and subsequent MDT. Overall biochemical response rate, defined as $\geq 50\%$ PSA decline, was 60%, including 22% of patients with complete biochemical response [1151].

Currently there are 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 investigational until the results of the ongoing RCT are available [1152, 1153]. Thus far, the toxicity of MDT appears to be low, but this also needs to be confirmed [1154, 1155].

Referenzen

775. 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: 1163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719232>
814. 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>
1034. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871711>
1053. Shore, N.D., et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469183>
1068. 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>
1069. 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>
1070. 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>
1085. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*, 2003. 169: 164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1247812>
1088. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244877>
1089. Kyriakopoulos, C.E., 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*, 2018. 36: 1080. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384722>
1090. Gravis, G., et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*, 2018. 73: 847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/294757>
1091. 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: 2353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464>

1097. Davey, P., et al. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. *World J Urol*, 2021. 39: 307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979057>
1098. Boland, J., et al. Cardiovascular Toxicity of Androgen Deprivation Therapy. *Curr Cardiol Rep*, 2021. 23: 109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216282>
1099. Gu, L., et al. Adverse cardiovascular effect following gonadotropin-releasing hormone antagonist versus GnRH agonist for prostate cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023. 14: 1157857. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37065739>
1100. 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/2497948>
1101. Niraula, S., et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 2029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23630216>
1102. Botrel, T.E., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*, 2014. 14: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460605>
1103. Tsai, H.T., et al. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology*, 2013. 82: 327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896094>
1104. Brungs, D., et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014. 17: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686773>
1105. Magnan, S., et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2015. 1: 1261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378418>
1106. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 1314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2355066>
1107. Kunath, F., et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 6: CD003506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194882>
1108. 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: 235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9052476>
1109. Walsh, P.C. 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. *J Urol*, 1997. 158: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302187>
1110. 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>
1111. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD001526. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796804>
1112. 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>
1113. Gu, W., et al. Rezvilutamide versus bicalutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with high-volume, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (CHART): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022. 23: 1249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36075260>
1114. 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: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306100>
1115. 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>
1116. 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>
1117. Sathianathan, 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>
1118. Vale, C.L., et al. Which patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer benefit from docetaxel: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Oncol*, 2023. 24: 783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414011>

1119. 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>
1120. 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>
1121. Armstrong, A.J., et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2022. 40: 1616. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420921>
1122. Sweeney, C.J., et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2023. 24: 323. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36990608>
1123. Chi, K.N., et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 2294. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914595>
1124. Sweeney, C.J., et al. Overall Survival of Men with Metachronous Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Enzalutamide and Androgen Deprivation Therapy. *Eur Urol*, 2021. 80: 275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34030924>
1125. Merseburger, A.S., et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. *Eur J Cancer*, 2023. 193: 113290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37708629>
1132. 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>
1133. 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>
1134. Chen, X., et al. Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023. 14: 1134719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36967752>
1135. Fallara, G., et al. Chemotherapy and advanced androgen blockage, alone or combined, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2022. 110: 102441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35939976>
1136. Hoeh, B., et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-analysis Stratified by Disease Volume. *Eur Urol Focus*, 2023. 9: 838. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37055323>
1137. Ramos-Esquivel, A., et al. A systematic review and meta-analysis on overall survival, failure-free survival and safety outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with new anti-androgens. *Anticancer Drugs*, 2023. 34: 405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36730553>
1138. Rajwa, P., et al. Association between age and efficacy of combination systemic therapies in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2023. 26: 170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36284192>
1139. Riaz, I.B., et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2023. 9: 635. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36862387>
1140. Roy, S., et al. Addition of Docetaxel to Androgen Receptor Axis-targeted Therapy and Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2022. 5: 494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35811293>
1141. Wang, L., et al. Comparison of doublet and triplet therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol*, 2023. 13: 1104242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36959793>
1142. Yanagisawa, T., et al. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2022. 82: 584. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35995644>
1143. 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>
1144. Parker, C.C., et al. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. *PLoS Med*, 2022. 19: e1003998. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35671327>

1145. Ali, A., et al. Association of Bone Metastatic Burden With Survival Benefit From Prostate Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2021. 7: 555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599706>
1146. 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>
1147. Milenkovic, U., et al. Predictors of Recurrence After Metastasis-directed Therapy in Oligorecurrent Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol*, 2023. 6: 582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36878753>
1148. 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>
1149. 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>
1150. Deek, M.P., et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol*, 2022. 40: 3377
1151. Glicksman, R.M., et al. Curative-intent Metastasis-directed Therapies for Molecularly-defined Oligorecurrent Prostate Cancer: A Prospective Phase II Trial Testing the Oligometastasis Hypothesis. *Eur Urol*, 2021. 80: 374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685838>
1152. Battaglia, A., et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017094>
1153. 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: 582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891600>
1154. Marvaso, G., et al. Oligorecurrent Prostate Cancer and Stereotactic Body Radiotherapy: Where Are We Now? A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Eur Urol Open Sci*, 2021. 27: 19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337513>
1155. Devos, G., et al. Oncological Outcomes of Metastasis-Directed Therapy in Oligorecurrent Prostate Cancer Patients Following Radical Prostatectomy. *Cancers (Basel)*, 2020. 12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3282369>
- ➔ Siehe auch Online-Dokument der Leitlinie: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf

American Urological Association (AUA); Society of Urologic Oncology (SUO), 2023 [1].

Advanced Prostate cancer: AUA/SUO Guideline / (Published 2020; Amended 2023)

Zielsetzung/Fragestellung

The management of advanced prostate cancer is rapidly evolving. 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

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht näher beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- The methodology team searched Ovid MEDLINE(R) ALL and the Cochrane Libraries for studies published between 2018 and March 16, 2022.

LoE/GoR

- For randomized trials and cohort studies, methodologists adapted criteria for assessing risk of bias from the U.S. Preventive Services Task Force.
- The methodology team assessed systematic reviews using Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR 2) criteria.

Table 2: Strength of Evidence Definitions

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	<ul style="list-style-type: none"> • Very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • 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
C	Low	<ul style="list-style-type: none"> • Confidence in the effect estimate is limited • The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
	Very Low	<ul style="list-style-type: none"> • Very little confidence in the effect estimate • The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Table 3: 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)	<ul style="list-style-type: none"> -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 	<ul style="list-style-type: none"> -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 	<ul style="list-style-type: none"> -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 (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	<ul style="list-style-type: none"> -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 	<ul style="list-style-type: none"> -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 	<ul style="list-style-type: none"> -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	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		
Expert Opinion	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		

Empfehlungen: METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER

14. Clinicians should offer ADT with either LHRH agonists or antagonists or surgical castration in patients with mHSPC. (*Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B*)

Hintergrundinformation:

The use of primary ADT for the management of mHSPC has been the SOC since its discovery by Huggins et al. in the 1940's.⁸³ 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.

At the time of initial publication of this guideline, the methods for achieving castrate levels of testosterone were either surgical or injectable. On December 18, 2020, the FDA approved relugolix as the first oral GnRH receptor antagonist for adult patients with advanced prostate cancer.⁸⁴ Approval was based on the phase III HERO study that showed favorable testosterone suppression and adverse effects of oral relugolix (120mg/day) compared to leuprolide.⁸⁵

15. In patients with mHSPC, clinicians should offer ADT in combination with either androgen pathway directed therapy (abiraterone acetate plus prednisone, apalutamide, enzalutamide) or chemotherapy (docetaxel). (*Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A*)

Hintergrundinformation:

mHSPC remains an incurable manifestation of the disease. While ADT, with or without non-steroidal 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

Docetaxel is a potent inhibitor of microtubule assembly and disassembly. Since 2015, 2 clinical trials demonstrated the benefits of adding docetaxel chemotherapy to ADT for mHSPC patients. In the phase III CHARTED study,⁷² 790 patients with mHSPC were equally randomly assigned to receive either ADT in combination with docetaxel (75mg/m²) for up to 6 cycles or ADT alone. In an updated reporting on the trials, 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=.0018). The median time to clinical progression was 33.0 months for the combination arm versus 19.8 months in the ADT alone arm (HR in the combination arm=0.62; 95% CI: 0.51 to 0.75; P<.001).

Similarly, in the STAMPEDE trial,⁶ 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 (75mg/m²) 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). SOC plus docetaxel also improved median failure-free survival at 37 months compared 20 months with SOC alone. The durability of these results was supported in an update of this trial. At a median follow-up of 78.2 months, there were 494 deaths on SOC. There was good evidence of benefit in docetaxel over SOC on OS (HR=0.81; 95% CI: 0.69 to 0.95; P=0.009). Analysis of other outcomes found evidence of benefit for docetaxel over SOC in failure-free survival (HR=0.66; 95% CI: 0.57 to 0.76; P<0.001) and PFS (HR=0.69; 95% CI: 0.59 to 0.81; P<0.001).⁸⁶

Like many chemotherapy agents, docetaxel has a significant toxicity profile that needs consideration. In the STAMPEDE trial, the most frequently reported adverse events in the SOC plus docetaxel group included febrile neutropenia (15%), general disorder (including lethargy fever, asthenia—7%), and gastrointestinal disorder (including diarrhea, abdominal pain, constipation, vomiting—8%).⁶

ABIRATERONE ACETATE

Abiraterone acetate is a non-steroidal irreversible inhibitor of CYP17A1, which catalyzes the conversion of C21 progesterone precursors to C19 adrenal androgens, DHEA, and androstenedione.⁸⁷ In essence, abiraterone acetate is similar to ADT, but it is more potent, inhibiting gonadal and extragonadal androgen synthesis.

In the double-blind, placebo-controlled, phase III LATITUDE trial,²⁴ 1,199 patients were randomly assigned to receive either ADT plus abiraterone acetate (1,000mg given once daily as four 250mg tablets) plus prednisone (5mg daily) or ADT plus placebo. The primary endpoints were OS and radiographic PFS. After a median follow-up of 30.4 months at a planned interim analysis, the median OS was significantly longer in the abiraterone acetate group than in the placebo group (not reached versus 34.7 months) (HR=0.62; 95% CI: 0.51 to 0.76; P<0.001). The median length of radiographic PFS was 33.0 months in the abiraterone acetate group and 14.8 months in the placebo group (HR=0.47; 95% CI: 0.39 to 0.55; P<0.001). Updated results continue to confirm benefit in this trial. The final analysis of this trial, at a median follow-up of 51.8 months, OS was significantly longer in the abiraterone acetate plus prednisone group (median 53.3 months [95% CI: 48.2 to not reached]) compared to the placebo group (36.5 months [33.5 to 40.0]), with an HR of 0.66 (95% CI: 0.56 to 0.78; p<0.0001).⁸⁸

In the STAMPEDE trial,⁸⁹ 1,917 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive ADT alone or ADT plus abiraterone acetate (1,000mg daily) and prednisolone (5mg daily). A total of 52% of patients had metastatic disease. The primary outcome was OS. 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.

Abiraterone acetate can elevate liver enzyme levels and should be avoided in patients where liver toxicity is a concern. As such, clinicians should monitor liver enzymes as well as potassium levels. Adverse events in the LATITUDE trial²⁴ included mineralocorticoid-related hypertension (20%) and hypokalemia (10%). Further, the use of a steroid in combination with treatments for metastatic disease may require additional considerations for patients with comorbid conditions, such as diabetes or significant osteoporosis.

APALUTAMIDE

Apalutamide is a novel androgen receptor signaling inhibitor (ARSI). This oral agent acts as an AR inhibitor that binds directly to the ligand-binding domain of the AR. Apalutamide inhibits AR nuclear translocation, inhibits DNA binding, and impedes AR-mediated transcription.⁹⁰ In the double-blind, phase III TITAN study,⁹¹ 525 patients were assigned to receive apalutamide (240mg daily) with ADT compared to 527 patients receiving placebo plus ADT. Primary endpoints included radiographic PFS and OS. 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). At the time of final analysis (44.0 months median follow-up), a total of 405 deaths had occurred (170 in the apalutamide arm, 235 in the placebo arm). An improvement in median OS was observed: not reached in the apalutamide group versus 52.2 months in the placebo group (HR=0.65; 95% CI: 0.53 to 0.79; P<0.0001), with a 35% reduction in risk of death.⁹² Rash of any grade was more common among patients who received apalutamide compared to those who received placebo (27.1% versus 8.5%).

ENZALUTAMIDE

Enzalutamide is a novel ARSI. It is a competitive inhibitor of androgen binding and also inhibits nuclear translocation of the AR, DNA-binding and coactivator recruitment.⁹³ In the open-label, randomized, phase III ENZAMET trial,⁹⁴ 1,125 men were randomized to receive testosterone suppression plus either open-label enzalutamide (160mg daily) or a standard non-steroidal antiandrogen therapy (bicalutamide, nilutamide, or flutamide—standard care). The primary end point was OS. 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.

Discontinuation of treatment due to adverse events was more frequent in the enzalutamide group (33 events versus 14 events, respectively). Fatigue was more common in the enzalutamide group, and seizures occurred in 7 patients in the enzalutamide group (1%) compared to 0 patients in the standard care group. In this trial, approximately 16% of patients also received docetaxel and this study did not impact the observed benefit of enzalutamide. This trial did not address the role of early intensification by adding docetaxel to enzalutamide.

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 (160mg per day) or placebo. All patients also received ADT. The primary endpoint was radiographic PFS. 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). Similar improvements were also seen in risk of PSA progression, initiation of new antineoplastic therapy, first symptomatic skeletal event, castration-resistance, and reduced risk of pain progression. In an update on this trial, the final prespecified analysis of OS, which was a key secondary end point, and an update on radiographic PFS was reported. Following unblinding, 180 (31.3%) progression-free patients randomly assigned to placebo plus ADT crossed over to open-label enzalutamide plus ADT. At a median follow-up of 44.6 months, 154 of 574 patients randomly assigned to enzalutamide plus ADT and 202 of 576 patients randomly assigned to placebo plus ADT had died. Enzalutamide plus ADT reduced risk of death by 34% versus placebo plus ADT (median not reached in either group; HR=0.66; 95% CI: 0.53 to 0.81; P<0.001).⁹⁵

Enzalutamide, apalutamide, and darolutamide do present a small risk of seizures, so patients with a seizure disorder should instead choose a drug like abiraterone acetate plus prednisone or docetaxel.

THERAPEUTIC DECISION-MAKING IN MHSPC

Unfortunately, no comparative data on efficacy exist between the previously discussed options. The clinician should consider factors like age and comorbidities when choosing chemotherapy, where toxicity might be more difficult for older patients than fit younger patients. Duration of treatment may also influence choice. Some patients might prefer a limited 18-week course of docetaxel to daily oral therapy for years. Further, in select patients with metastatic presentations, particularly de novo metastatic patients, triplet therapy is recommended (see following statement).

In terms of intermittent ADT, SWOG 9346⁹⁶ 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 patients with de novo mHSPC, clinicians should offer ADT in combination with docetaxel and either abiraterone acetate plus prednisone or darolutamide. (*Strong Recommendation; Evidence Level: [Abiraterone] Grade A/[Darolutamide] Grade B*)

Hintergrundinformation:

The optimal patient for consideration of “dual intensification” or “triplet therapy” are best represented by the patients enrolled in the following two completed trials who are patients with de novo disease and are free of major comorbidities.

Two recent phase III randomized trials have demonstrated improvement in OS of patients receiving either abiraterone acetate (with prednisone) or darolutamide in addition to ADT and docetaxel in selected patients with de novo metastatic prostate cancer.

The PEACE-1 trial enrolled 1,173 patients with de novo metastatic prostate cancer who were randomized to receive ADT plus docetaxel (considered the SOC) plus radiotherapy, SOC plus abiraterone/prednisone or SOC plus abiraterone/prednisone and radiotherapy. In the initial analysis of the study, patients treated with SOC plus abiraterone/prednisone had an improvement in both OS (HR=0.82; 95.1% CI: 0.69 to 0.98; p=0.030) and radiographic PFS (HR=0.54; 99.9% CI: 0.41 to 0.71; p<0.0001) with some increase in toxicity in the abiraterone group, primarily being more hypertension. Data from the radiotherapy arms are anticipated in the near future.⁹⁷

The ARASENS phase III study enrolled 1,306 patients with mHSPC (86.1% of enrolled patients had de novo metastatic disease) and randomized them to receive either darolutamide or placebo in combination with ADT and docetaxel. The trial demonstrated that the combination of darolutamide plus ADT/docetaxel resulted in improved OS, with the risk of death reduced by 32.5% (HR=0.68; 95% CI: 0.57 to 0.80; P<0.001). The frequency of grade 3/4 events was similar between the treatment arms.⁹⁸

As the majority of patients treated in both PEACE-1 and ARASENS had de novo metastatic disease, the role of “dual intensification” or “triplet therapy” in patients with mHSPC with progression following curative-intent local therapy remains undefined.

17. 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*)

Hintergrundinformation:

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.⁶⁹ 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.⁹⁹ 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), but median time to PSA progression was improved in the EBRT arm (HR=0.78; 95% CI: 0.63 to 0.97; p=0.02). A hypothesis was generated that survival might be improved in a subgroup of patients with low metastatic burden (HR=0.68; 95% CI: 0.42 to 1.10). 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 (36Gy in 6 fractions over 6 weeks, or 55Gy in 20 daily fractions).⁶⁹ 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 prespecified 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) with 3-year survival 73% with ADT alone versus 81% with ADT and radiotherapy. Toxicity is important to minimize in patients who will not be cured of their metastatic disease. There was no significant difference in grade ≥3 toxicity with the addition of radiotherapy (HR=1.01; 95% CI: 0.87 to 1.16; p=.94).

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,⁶⁹ 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.

18. 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*)

Hintergrundinformation:

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 (e.g., 4 weeks or less) of a first-generation antiandrogen, although there is limited evidence of significant clinical utility.¹⁰⁰

19. 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*)

Hintergrundinformation:

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.¹⁰¹

Bicalutamide, flutamide and nilutamide are first generation antiandrogens extensively studied in combination with either bilateral orchiectomy or LHRH agonists in mHSPC.¹⁰²⁻¹⁰⁶ There is insufficient evidence to support the use of first generation antiandrogens as monotherapy.^{102, 107-109}

Abiraterone acetate is an inhibitor of CYP17, and apalutamide, darolutamide, and enzalutamide are second generation antiandrogens. None of these agents have been studied without ADT for mHSPC, while compelling evidence of survival has been demonstrated with testosterone suppression in combination with either abiraterone acetate plus prednisone, enzalutamide, or apalutamide.^{24,89,91,94,110,111} For now, however, these next generation antiandrogens should not be considered without ADT in mHSPC.

Referenzen

6. 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 387:1163.
24. Fizazi K, Tran N, Fein L et al: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:352.
69. 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.
72. 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* 2018; 36:1080.
83. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research* 1941; 1:293.
- 84 U.S. Food & Drug Administration: FDA approves relugolix for advanced prostate cancer. <https://www.fda.gov/drugs/drugapprovals-and-databases/fda-approves-relugolix-advanced-prostate-cancer>. Accessed February 8, 2021.
85. Shore ND, Saad F, Cookson MS et al: Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:2187.
86. 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; 30:1992.
- 87 Mostaghel EA: Steroid hormone synthetic pathways in prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2013; 2:212.
88. 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 randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:686.
89. 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.
90. Clegg NJ, Wongvipatt J, Joseph JD et al: ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* 2012; 72:1494.
91. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:13.

92. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A et al: Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 2021; 39:2294.
93. Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324:787.
94. 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.
95. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T et al: Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40:1616.
96. Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al: Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368:1314.
97. 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* 2022; 399:1695.
98. Smith MR, Hussain M, Saad F et al: Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:1132.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Kaisary AV: Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex. *Prostate Suppl* 1994; 5:27.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:194.

Virgo KS et al., 2023 [15,16].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Zielsetzung/Fragestellung

In 2021, ASCO updated a guideline on the initial management of noncastrate recurrent, advanced, or metastatic prostate cancer.¹ Several recent developments prompted this focused update.

Methodik

Aktuelles Update der Version von 2021.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- A targeted electronic literature search was conducted in September 2022 (June 2020 to the end of August 2022).
- Via PubMed.

LoE/GoR

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

- Die Literaturrecherche wurde ausschließlich in PubMed durchgeführt. Diese Beschränkung auf eine einzelne Datenbank könnte die Vollständigkeit der erfassten Evidenz einschränken und möglicherweise zu einer unvollständigen Darstellung des aktuellen Forschungsstandes führen.

Empfehlungen

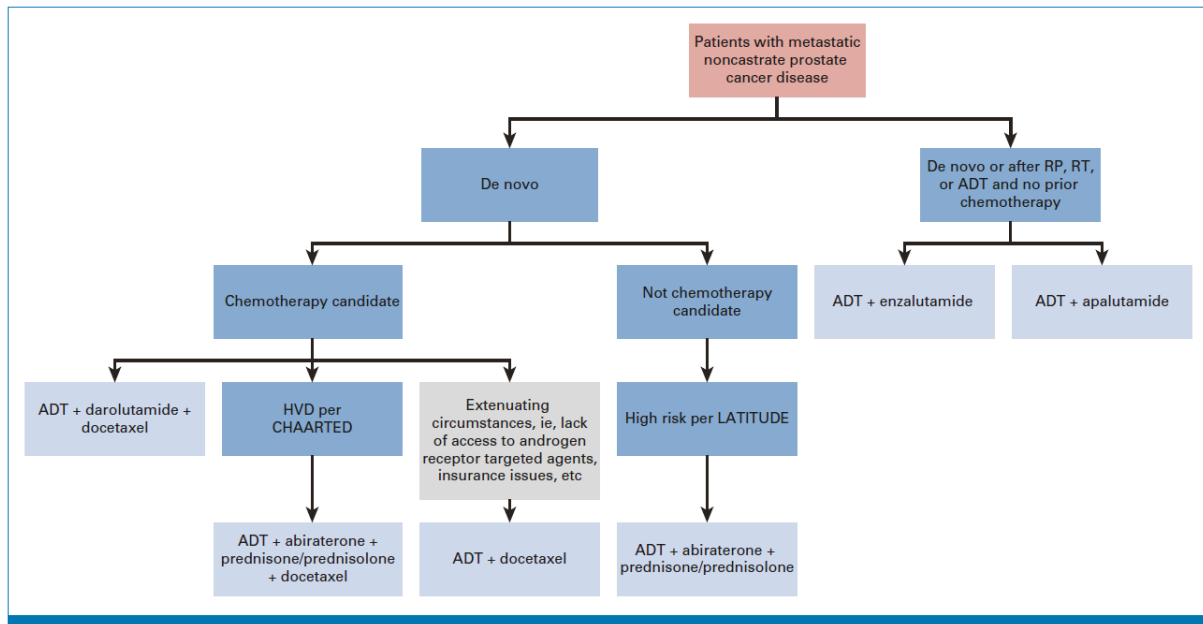


FIG 1. Initial management of noncastrate metastatic prostate cancer algorithm. ADT, androgen-deprivation therapy; HVD, high-volume disease; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy.

Recommendation	Type, Evidence Quality, Strength of Recommendation
<i>Recommendation 1.0 (updated):</i> Docetaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide, or darolutamide each when administered with ADT, represent five separate SoCs for noncastrate metastatic prostate cancer. With the exception of the triplet therapies of docetaxel plus abiraterone plus ADT and docetaxel plus darolutamide plus ADT, the use of any of these agents in any other 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
<i>ADT plus docetaxel¹⁰</i> <i>Recommendation 1.1 (updated):</i> For patients with metastatic noncastrate prostate cancer with HVD as defined per CHAARTED ⁹ (four or more bone metastases, one or more of which is outside of the spine or pelvis, and/or the presence of any visceral disease) who are candidates for treatment with chemotherapy but are unwilling or unable to receive triplet therapy (eg, due to insurance constraints), docetaxel plus ADT should be offered.	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong for patients with HVD
<i>Practical information for Recommendation 1.1 (updated):</i> Patients should be made aware that doublet therapy (docetaxel plus ADT) has proven inferior OS compared to triplet therapy, such as abiraterone and prednisone plus docetaxel plus ADT.	
<i>Recommendation 1.11 (updated):</i> For patients with de novo metastatic noncastrate prostate cancer with HVD as defined per CHAARTED ⁹ who are being offered ADT plus docetaxel chemotherapy, triplet therapy (abiraterone and prednisone plus ADT and docetaxel) should be offered per PEACE-1. ³ Abiraterone and prednisone plus ADT and docetaxel demonstrated significant OS and rPFS benefits compared to ADT and docetaxel alone for patients with HVD.	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong for patients with HVD as defined per CHAARTED ⁹
<i>Practical information for Recommendation 1.11 (updated):</i> OS data for patients with low-volume de novo metastatic noncastrate prostate cancer from PEACE-1 ³ are still too immature to justify recommending abiraterone-based triplet therapy (abiraterone and prednisone plus ADT and docetaxel).	
<i>Recommendation 1.15 (updated):</i> For patients with de novo metastatic noncastrate prostate cancer who are being offered ADT plus docetaxel chemotherapy, triplet therapy (darolutamide plus ADT and docetaxel) should be offered per ARASENS. ² Compared to placebo plus ADT and docetaxel, darolutamide plus ADT and docetaxel demonstrated significant OS benefits, in addition to significantly longer times to castration-resistant prostate cancer, pain progression, first skeletal event, and initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy.	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
<i>Recommendation 1.16 (updated):</i> The recommended regimen for patients with metastatic noncastrate prostate cancer treated with darolutamide, docetaxel, and ADT is darolutamide (600 mg as two 300 mg tablets orally with food) twice daily (to a total daily dose of 1200 mg) with ADT. Docetaxel administration (75 mg/m ²) should begin within 6 weeks of the first dose of darolutamide. Docetaxel should be administered intravenously once every 3 weeks for up to six cycles.	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
<i>Practical information for Recommendations 1.15 and 1.16 (updated):</i> Discussions with patients should include the cost of darolutamide treatment compared with other options such as abiraterone.	

<i>Recommendation 1.2 (updated):</i> For patients with LVD as defined per CHAARTED ⁸ who are candidates for chemotherapy, docetaxel plus ADT should not be offered due to lack of sufficient evidence.	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong for patients with LVD
<i>Recommendation 1.3 (updated):</i> For patients with metastatic noncastrate prostate cancer treated with docetaxel, the recommended regimen is six doses administered once at 3-week intervals at 75 mg/m ² either alone (per CHAARTED ⁸) or with prednisolone (per STAMPEDE). ⁹	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
<p><i>Practical information for Recommendation 1.3 (updated)</i> The strongest evidence of benefit for docetaxel is for those patients who were diagnosed with de novo metastatic disease or HVD (defined per CHAARTED⁸ as four or more bone metastases, 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.¹⁰ Patients with metastatic disease who do not fit into these categories should not be offered docetaxel. The strength of the evidence to support an OS benefit is not compelling for patients who do not have de novo metastatic disease and/or who do not meet the HVD criteria.¹⁰ Long-term survival data from CHAARTED⁸ and a post hoc aggregated analysis of CHAARTED and GETUG-AFU-15 data only showed an OS benefit for patients 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.¹¹ Clarke et al¹² re-examined OS by disease burden using STAMPEDE data with longer follow-up, but the analysis had inadequate statistical power (< 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 (novel hormone therapies), but the treatment course is relatively short (limited to six cycles), much less costly, and generally covered by insurance, hence reducing the financial toxicity.</p>	
ADT plus abiraterone ¹⁰ <i>Recommendation 1.4:</i> For patients with high-risk de novo metastatic noncastrate prostate cancer, the addition of abiraterone to ADT should be offered per LATITUDE. ¹⁴	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong for patients with high-risk disease as defined per LATITUDE
<i>Recommendation 1.5:</i> For patients with low-risk de novo metastatic noncastrate prostate cancer, ADT plus abiraterone may be offered per STAMPEDE. ¹⁵	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Moderate for patients with low-risk disease per STAMPEDE

(continued on following page)

Recommendation	Type, Evidence Quality, Strength of Recommendation
<i>Recommendation 1.6:</i> The recommended regimen for patients with metastatic noncastrate prostate cancer is abiraterone 1,000 mg once per day 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 <i>Recommendation 1.7 (updated):</i> ADT plus enzalutamide should be offered to patients with metastatic noncastrate prostate cancer including both those with de novo metastatic disease and those who have received prior therapies, such as RP or RT for localized disease. Enzalutamide plus ADT has demonstrated short-term survival benefits (PSA progression-free, clinical progression-free, and overall) when compared with ADT alone for patients with metastatic noncastrate prostate cancer as a group per ENZAMET. ¹³ Enzalutamide also has long-term survival benefits overall, for those with LVD or HVD, and those with LVD or HVD and no docetaxel use. ⁴ Per ARCHES, ⁵ enzalutamide significantly improved time to first subsequent antineoplastic therapy in addition to survival benefits overall and among those with high-volume disease, no prior docetaxel and previous use of ADT or orchiectomy. ⁵	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
<i>Recommendation 1.8 (updated):</i> The recommended regimen for patients with metastatic noncastrate prostate cancer is enzalutamide (160 mg once per day) with ADT.	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
<i>Practical information for Recommendation 1.8 (updated):</i> Discussions with patients should include the cost of enzalutamide treatment compared with other options, such as abiraterone.	
ADT plus apalutamide <i>Recommendation 1.9:</i> ADT plus apalutamide should also be offered to patients with metastatic noncastrate prostate cancer, including those with de novo metastatic disease or those who have received prior therapy, such as RP or radiation therapy for localized disease per TITAN. ¹⁶	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
<i>Recommendation 1.95:</i> The recommended regimen for patients with metastatic noncastrate prostate cancer is apalutamide (240 mg once per day) with ADT.	Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
<i>Practical information for Recommendations 1.9 and 1.95 (updated):</i> Discussions with patients should include the cost of apalutamide treatment compared with other options, such as abiraterone.	

Methodische Anmerkung: Die Nummerierung der Empfehlungen erscheint teilweise lückenhaft (1.1, 1.11, 1.15, ...). In der Leitlinie sowie dem "Data Supplement" sind jedoch weder für die Vorgängerversion (2021) noch für das aktuelle Update (2023) weitere Empfehlungen zwischen Empfehlung 1.11 und 1.15 ersichtlich.

Referenzen

1. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, et al: Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 39:1274-1305, 2021
2. 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
3. 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 3 2 factorial design. *Lancet* 399:1695-1707, 2022
4. Davis ID, Martin AJ, Zielinski RR, et al: Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol* 40, 2022 (17 suppl; abstr LBA5004)
 5. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad A, et al: Overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with enzalutamide (ENZA)1 androgen deprivation therapy (ADT) by high or low disease volume and progression to mHSPC (M0 at diagnosis) or de novo mHSPC (M1 at diagnosis): Post hoc analysis of the phase 3 ARCHES trial. *J Clin Oncol* 40, 2022 (6 suppl; abstr 115)
 6. Ciccarese C, Iacovelli R, Sternberg CN, et al: Triplet therapy with androgen deprivation, docetaxel, and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 173:276-284, 2022
 7. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, et al: First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. *Crit Rev Oncol Hematol* 157: 103198, 2021
 8. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737-746, 2015
 9. 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
 10. 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
 11. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 36:1080-1087, 2018
 12. Clarke NW, Ali A, Ingleby F, 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
 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. 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
 15. 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
 16. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 381:13-24, 2019

National Institute for Health and Care Excellence, 2021 [10].

Prostate cancer: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers the diagnosis and management of prostate cancer in secondary care, including information on the best way to diagnose and identify different stages of the disease, and how to manage adverse effects of treatment. It also includes recommendations on follow up in primary care for people diagnosed with prostate cancer.

Methodik

Ursprüngliche Veröffentlichung in 2008, letztes umfassenden Update in 2019, danach fokussierte Updates zwischen 2020 und 2023. Für die Empfehlungen, die für das vorliegende AWG relevant sind, ergaben sich die letzten Änderungen im Jahr 2019.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale Konsensusprozesse nicht näher beschrieben, externes Begutachtungsverfahren über registrierte Stakeholder;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über das Zusatzdokument „Evidence Review“ dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

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.

Methodische Anmerkung: Da die letzten Änderungen der für das AWG relevanten Empfehlungen in 2019 erfolgten, wird die Recherche-Strategie für das Update aus 2019 dargestellt.

LoE/GoR

- 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)“.
- *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

- In eckigen Klammern nach den Empfehlungen ist erkenntlich, wann die Empfehlungen das letzte Mal angepasst wurde, z.B. [2019] bedeutet, dass die Empfehlung 2019 überarbeitet wurde.
- Die Informationen zur Methodik beziehen sich ausschließlich auf das Review zum metastatisierten hormonsensitiven Prostatakarzinom von 2019 (siehe <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/evidence/evidence-reviews-may-2019-6779081773?tab=evidence>).

Empfehlungen

1.5 Metastatic prostate cancer

Initial treatment

1.5.6 Offer docetaxel chemotherapy to people with newly diagnosed metastatic prostate cancer 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]

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 (150 mg). [2008] In May 2019, this was an off-label use of bicalutamide. See NICE's information on prescribing medicines for further information.

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]

Hintergrundinformation:

Docetaxel chemotherapy

(Recommendations 1.3.26 and 1.3.27 and recommendation 1.5.6)

Why the committee made the recommendations:

There was good evidence that showed docetaxel improves overall survival, prostate cancer-specific survival and clinical progression-free survival in people with newly diagnosed metastatic prostate cancer who are starting long-term hormone therapy. The committee agreed these benefits outweighed the potential harms of the treatment.

The evidence also showed docetaxel slows clinical progression in people with newly diagnosed high-risk, non-metastatic cancer starting long-term hormone therapy. However, the evidence did not show any extension of overall survival. Because of the known toxicities associated with docetaxel treatment, the benefits and harms are more finely balanced in this population. As a result, the committee identified this decision as being preference sensitive, and the person's values and preferences are likely to be particularly important in their decision about the best course of action for them.

The committee also made a recommendation for research as it identified a gap in the evidence related to there being no universal definition of locally advanced prostate cancer. A risk stratification study will help identify patients at various levels of risks, and help tailor treatment according to need.

Hormone-sensitive metastatic prostate cancer

(siehe <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/evidence/evidence-reviews-may-2019-6779081773?tab=evidence>)

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, Beuzebec 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

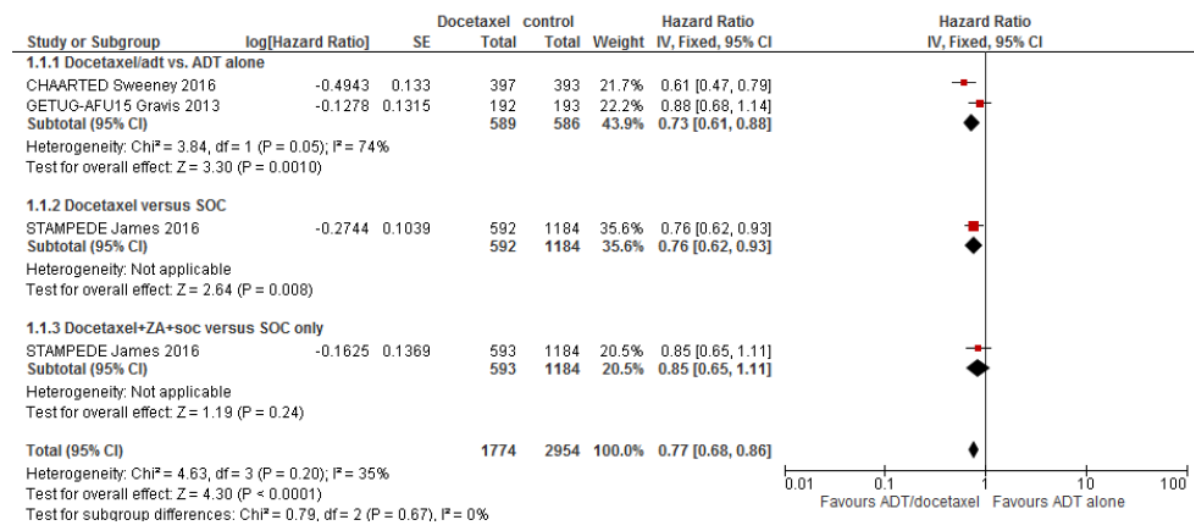
Docetaxel (combined with ADT) versus Standard of Care (hormone therapy or ADT)

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

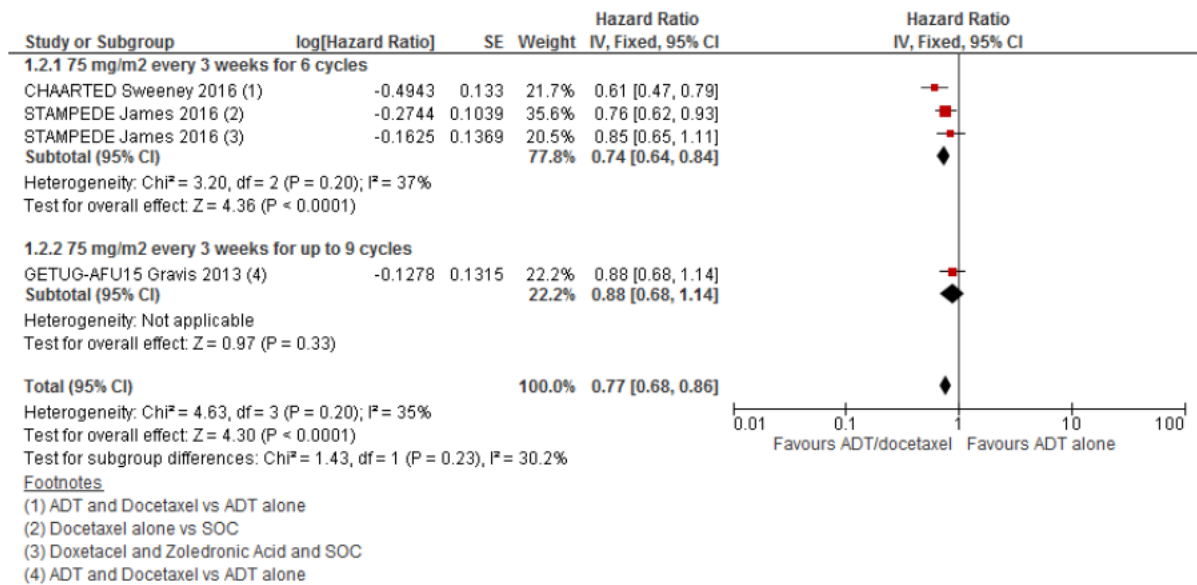
No. of studies	Study design	Sample size	Effect size (95% CI)	Absolute risk: control	Absolute risk: intervention (95% CI)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Quality
GETUG-AFU15 Gravis 2013, CHAARTED Sweeney 2015										
Overall survival – low volume disease - HR <1 favours docetaxel 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										

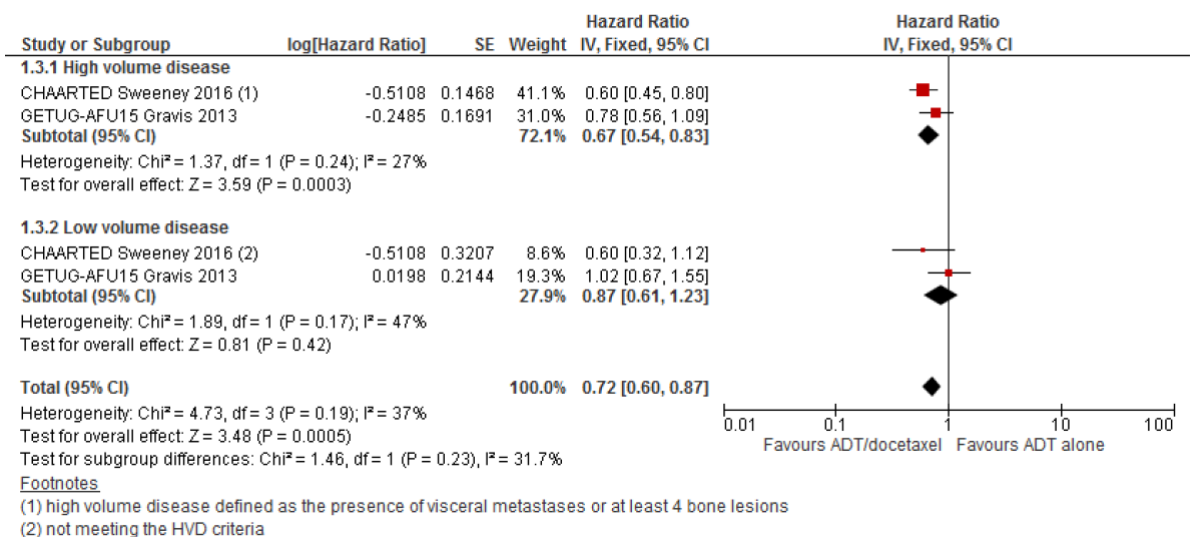
Overall survival



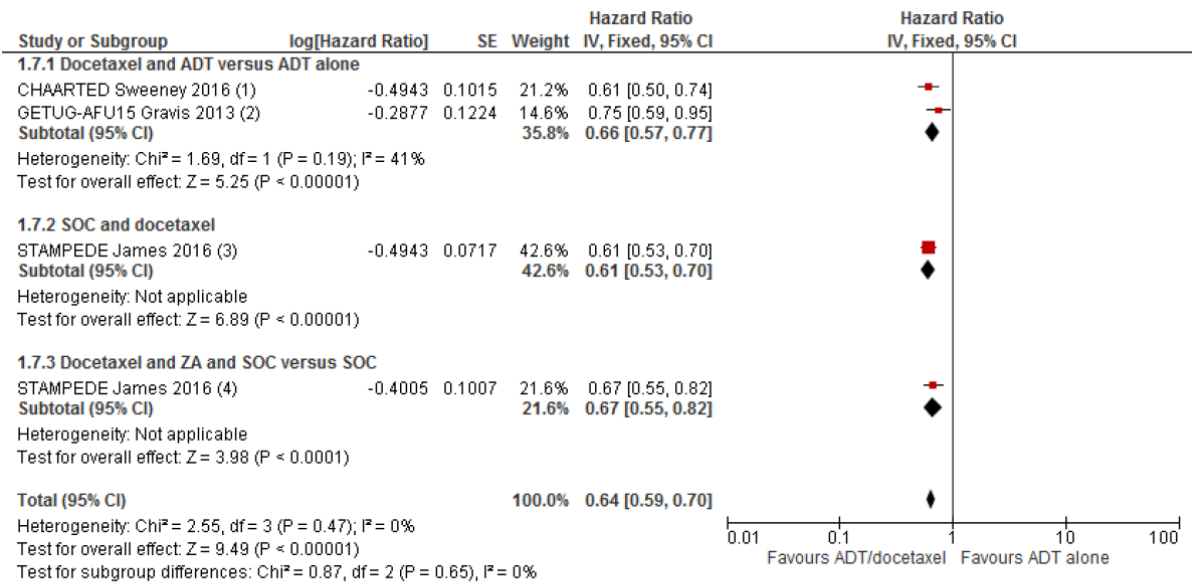
Overall survival stratified by dose



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), CHAARTED (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

Referenzen

Siehe die dazugehörige „Evidence Review“: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/evidence/evidence-reviews-may-2019-6779081773?tab=evidence>.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2024)
am 25.06.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jun 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 25.06.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Prostatic Neoplasms/drug therapy"[Majr] OR "Prostatic Neoplasms/radiotherapy"[Majr] OR "Prostatic Neoplasms/surgery"[Majr] OR "Prostatic Neoplasms/therapy"[Majr]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(#2) AND (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	(#3) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR

#	Suchfrage
	stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 25.06.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[majr]
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 ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 28.06.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), AWMF (AWMF))
- 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. **American Urological Association (AUA).** Advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline [online]. Linthicum (USA): AUA; 2023. [Zugriff: 27.06.2024]. URL: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/Advanced%20Prostate%20Cancer%202023/APC%20Unabridged%20FINAL.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. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;151:102992.
3. **Chen X, Wang Q, Pan Y, Wang S, Li Y, Zhang H, et al.** Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1134719.
4. **Ciccarese C, Iacovelli R, Sternberg CN, Gillissen S, Tortora G, Fizazi K.** Triplet therapy with androgen deprivation, docetaxel, and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic castration-sensitive prostate cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2022;173:276-284.
5. **Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al.** EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer 2024 [online]. Arnheim (NED): European Association of Urology (EAU); 2024. [Zugriff: 27.06.2024]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_yppy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prostatakarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 7.0 [online]. AWMF-Registernummer: 043-022OL. 31.05.2024. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2024. [Zugriff: 27.06.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_7/LL_Prostatakarzinom_Langversion_7.0.pdf.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prostatakarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport 7.0 [online]. AWMF-Registernummer: 043-022OL. 31.05.2024. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2024. [Zugriff: 27.06.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_7/LL_Prostatakarzinom_Leitlinienreport_7.0.pdf.
8. **Maiorano BA, De Giorgi U, Roviello G, Messina C, Altavilla A, Cattrini C, et al.** Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel

in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2022;7(5):100575.

9. **Matsukawa A, Rajwa P, Kawada T, Bekku K, Laukhtina E, Klemm J, et al.** Impact of disease volume on survival efficacy of triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2024;29(6):716-725.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Prostate cancer: diagnosis and management [online]. 15.12.2021. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 27.06.2024]. (NICE guideline; Band NG131). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133>.
11. **Ramos-Esquivel A, Garita-Rojas E, Masis-Marroquín A.** A systematic review and meta-analysis on overall survival, failure-free survival and safety outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with new anti-androgens. *Anticancer Drugs* 2023;34(3):405-412.
12. **Riaz IB, Naqvi SAA, He H, Asghar N, Siddiqi R, Liu H, et al.** First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2023;9(5):635-645.
13. **Sathianathen NJ, Oestreich MC, Brown SJ, Gupta S, Konety BR, Dahm P, et al.** Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12(12):Cd013245.
14. **Vale CL, Fisher DJ, Godolphin PJ, Rydzewska LH, Boher JM, Burdett S, et al.** Which patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer benefit from docetaxel: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2023;24(7):783-797.
15. **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.
16. **Virgo KS, Rumble RB, Talcott J.** Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2023;41(20):3652-3656.
17. **Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, Gandaglia G, Mori K, Kawada T, et al.** Androgen receptor signaling inhibitors in addition to Docetaxel with androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2022;82(6):584-598.

-
- [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.2016.01.021e>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-187

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Sachverständige	
Datum	28. September 2024

Indikation
Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?)
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> 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 2024 [2]. Die Androgendepriuationstherapie (ADT) wurde durch unterschiedliche Kombinationen erweitert. Empfohlen werden. Folgende Differenzierung ist bei der Indikation klinisch relevant: <ul style="list-style-type: none">- Für Chemotherapie geeignet<ul style="list-style-type: none">- Docetaxel oder- Docetaxel + Abirateron oder- Docetaxel + Darolutamid- Für Chemotherapie nicht geeignet<ul style="list-style-type: none">- Abirateron oder- Apalutamid oder- Enzalutamid Die Auswahl innerhalb der ‚oder‘-Optionen wird aktuell vor allem durch die etwas unterschiedlichen Zulassungsbedingungen (High Risk, High Volume, u. a.) und durch das zu erwartende Nebenwirkungsspektrum gesteuert. Die jeweils neuen Arzneimittel wurden gegen ADT verglichen. Daten zum direkten Vergleich der neuen Kombinationen untereinander liegen bisher nicht vor.

Fragestellung

Die Fragestellung ist sehr weit gefasst. Sinnvoll ist die Integration von Vortherapien in die Fragestellung. Die aktuelle Stellungnahme basiert auf den 2023/2024 überarbeiteten Empfehlungen der S3 Leitlinie.

Stand des Wissens

Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes [1]. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2020 mit etwa 66.000 angegeben. 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 [1].

Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonempfindlich. Standard bei Fernmetastasen ist die ADT [2, 3]. Sie wird als systemische Therapie mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden. Grundsätzlich ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom 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, Abirateron und Inhibitoren des Androgenrezeptorsignalwegs (APRI) deutlich verbessert. Die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie zum metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom sind [1]:

7.20 **Konsensbasierte Empfehlung** **neu 2024**
EK Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom soll zeitnah nach Diagnosestellung eine Androgendeprivation zur Reduktion des Risikos typischer Komplikationen (z. B. pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Harnleiterobstruktion) und ggf. zur palliativen tumorspezifischen Therapie eventueller Tumor- bzw. Metastasen-bedingter Symptome (z. B. Knochenschmerzen) eingeleitet werden.

Starker Konsens

7.21 **Evidenzbasierte Empfehlung** **neu 2024**
Empfehlungsgrad **0** Eine Androgendeprivation kann durch chirurgische Kastration, durch subkutan oder intramuskulär zu verabreichende Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Agonisten oder durch subkutan oder oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden.

Level of Evidence

1++

Starker Konsens

7.22 **Konsensbasierte Empfehlung** **neu 2024**
EK Bei Patienten mit ausgeprägten Tumor- bzw. Metastasen-bedingten Schmerzen oder drohenden Komplikationen (z. B. Rückenmarkskompression) sollte die Androgendeprivation mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonisten und/oder mit

einem Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitor (ARPI: Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid) eingeleitet werden.

Starker Konsens

7.23

EK

Konsensbasierte Empfehlung

neu 2024

Eine Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Androgenrezeptorantagonisten der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Flutamid) soll bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom nicht durchgeführt werden.

Starker Konsens

7.24

Empfehlungsgrad

A

Evidenzbasierte Empfehlung

modifiziert 2024

Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume, high- und low-risk, sowie de novo und metachron metastasiert erfolgen.

Level of Evidence

1+, 1-

Starker Konsens

7.25

EK

Konsensbasierte Empfehlung

modifiziert 2024

Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom sollen mit Einleitung der Androgendeprivation, spätestens innerhalb von drei Monaten danach, über eine Kombinationstherapie (gemäß 7.26) aufgeklärt werden, sowie über:

- die zu erwartende Überlebenszeit
- die unerwünschten Wirkungen
- den Einfluss auf die Lebensqualität.

Starker Konsens

7.26

Empfehlungsgrad

A/0

Evidenzbasierte Empfehlung

modifiziert 2024

- a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)
- b. 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)
- c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)
- d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom und hohem Tumolvolumen („*high volume disease*“), die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus

Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: 0)

Level of Evidence

1+, 1++, 2+

Starker Konsens

7.27

Empfehlungsgrad **A**

Evidenzbasierte Empfehlung modifiziert 2024

- 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.
- 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.
- 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.
- d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Darolutamid, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Darolutamid-Gabe in einer Dosierung von 2 x 600 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll innerhalb von 6 Wochen nach erster Darolutamid-Gabe beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden.
- e. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Abirateron, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Abirateron-Gabe in einer Dosierung von 1000 mg/Tag (plus Prednison/Prednisolon) innerhalb von 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll ab 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden.

Level of Evidence 1+ 1++ 2+		
Starker Konsens		
7.28 EK	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
	Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen. Wird die Behandlung mit einem Medikament aus der Kombination wegen intolerabler Nebenwirkungen abgebrochen, dann soll die übrige Therapie wie vorgesehen weitergeführt werden.	
Starker Konsens		
7.29 Empfehlungsgrad A	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
	Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation angeboten werden.	
Level of Evidence 1++ Starker Konsens		
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?		
Ja, diese sind oben dargestellt. Zu den entscheidenden Kriterien gehören die Eignung für eine Chemotherapie mit Docetaxel und ggf. Vortherapien in früheren Krankheitsstadien.		

Referenzliste:

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, 2024. [AWMF Leitlinienregister](#)
3. Prostate cancer, EAU guideline 2023. [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf \(d56bochluxqz.cloudfront.nt\)](#)