Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Enzalutamid

Vom 19. November 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 19
4. Verfahrensablauf ... 19
5. Beschluss ... 21
6. Anhang ... 29

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 29

B. Bewertungsverfahren ... 34

1. Bewertungsgrundlagen ... 34
2. Bewertungsentscheidung ... 34

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 34

2.2 Nutzenbewertung ... 34

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 35

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 36
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 43

5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH ... 43

5.2 Stellungnahme der AkdÄ ... 82

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG 102
5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH 108
5.5 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH 114
5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 123
5.7 Stellungnahme der DGHO, DGU 129

D. Anlagen 146

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 146
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 159

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere 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 Enzalutamid (Xtandi) wurde am 1. September 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. April 2021 hat Xtandi die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. Mai 2021, 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 Enzalutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2021 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 Enzalutamid 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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Enzalutamid 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 Enzalutamid (Xtandi) gemäß Fachinformation

Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

<u>Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)

oder

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

oder

[1] Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1))

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

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

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

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

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Enzalutamid sind für das vorliegende Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Abirateronacetat, Apalutamid und Docetaxel zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Orchiektomie in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Abirateronacetat mit Beschluss vom 7. Juni 2018
- Apalutamid mit Beschluss vom 20. August 2020

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. 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.

Unter den unter 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der Bestimmung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem

Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.

Aktuelle Leitlinien und die Fachgesellschaften in der schriftlichen Äußerung empfehlen übereinstimmend bei Patienten mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) zusätzlich zur konventionellen Androgendeprivation (ADT) eine Therapie mit Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateronacetat oder eine Chemotherapie mit Docetaxel durchzuführen. Hintergrund dieser Empfehlungen ist, dass gegenüber einer alleinigen konventionellen ADT sowohl durch Kombination mit Docetaxel als auch durch Kombination mit den anderen genannten Therapien relevante Vorteile im therapeutischen Nutzen für diese Kombinationen gezeigt werden konnten.

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

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

In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Abirateronacetat wurde für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem Prostatakarzinom für die Kombinationstherapie mit ADT und Prednison oder Prednisolon ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen ADT festgestellt (Beschluss vom 07.06.2018). In der Nutzenbewertung zu Apalutamid in Kombination mit ADT konnte für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 20.08.2020).

Unter einer konventioneller Androgendeprivation 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 hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein

<u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u>

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)

oder

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

Mit der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid als eine weitere, gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt. Hiermit wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung von erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation (ADT) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen direkten Vergleich mit der Studie ENZAMET vor. Des Weiteren wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. durchgeführt. Hierfür wurde auf der Seite von Enzalutamid in Kombination mit einer ADT die randomisiert kontrollierten Studien (RCT) ARCHES und ENZAMET und auf der Seite von Docetaxel in Kombination mit ADT die RCT STAMPEDE und CHAARTED herangezogen. Der Brückenkomparator war ADT (+ Placebo).

Studie ENZAMET

Die Studie ENZAMET ist eine multizentrische, randomisierte, offene Studie, in der Enzalutamid in Kombination mit einer ADT gegen ADT in Kombination mit nichtsteroidalen Antiandrogenen (NSAA) verglichen wird. In beiden Studienarmen war eine begleitende Behandlung mit Docetaxel über maximal 6 Zyklen gestattet, wenn dies vor der Randomisierung festgelegt wurde. Eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon war nicht vorgesehen.

Insgesamt wurden 1125 Patienten 1:1 in die Studie randomisiert, 563 Patienten in den Interventions-Arm und 562 Patienten in den Vergleichsarm. Für den direkten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation pro Behandlungsarm heran. Im Enzalutamid + ADT-Arm wurden ausschließlich Patienten, die kein Docetaxel erhielten (N=309), berücksichtigt. Im Vergleichsarm zieht der pharmazeutische Unternehmer Patienten, die zur NSAA + ADT-Behandlung zusätzlich Docetaxel erhalten haben (N=171), heran. Für den indirekten Vergleich von Enzalutamid legt der pharmazeutische Unternehmer von beiden Behandlungsarmen jeweils die Teilpopulation vor, die keine begleitende Behandlung mit Docetaxel erhalten haben (N = 309 im Interventionsarm und N = 313 im Vergleichsarm).

Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben, weitere Endpunkte sind klinisches bzw. biochemisches progressionsfreies Überleben (PFS), Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Studie ARCHES

Bei der Studie ARCHES handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde RCT im Parallelgruppen-Design, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT gegen Placebo in Kombination mit ADT verglichen wird. Der vorliegenden Bewertung liegt der finale präspezifizierte Datenschnitt vom 28. Mai 2021 zugrunde.

In die Studie eingeschlossen wurden 1150 erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und einem Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1 auf einen der beiden Studienarme, stratifiziert nach vorhergehender Docetaxel-Therapie (keine vs. 1-5 Zyklen vs. 6 Zyklen) und Tumorlast (niedrig vs. hoch). Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung nur Daten zu der Teilpopulation, bei der die Metastasierung durch ein unabhängiges zentrales Review bei Studienbeginn bestätigt wurde. Dies umfasst 93 % der Gesamtpopulation der Studie ARCHES (536 Patienten mit Enzalutamid und ADT sowie 531 Patienten mit Placebo und ADT).

Die Einnahme von Enzalutamid erfolgte zulassungskonform. Die ADT konnte chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen. Bis zu 6 Zyklen einer vorhergehenden Docetaxel-Therapie waren erlaubt, wenn diese 2 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen waren.

Primärer Endpunkt ist das radiografische progressionsfreie Überleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Studie STAMPEDE

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstoffe (insgesamt 12 Arme) beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit hormonsensitivem Prostatakarzinom und WHO-PS ≤ 2 eingeschlossen, deren Krankheitsbild einem der drei folgenden Kriterien entsprach:

- neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten,
- neu diagnostiziert mit Hochrisiko-lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten,
- rezidivierte lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und / oder Operation vorbehandelt ist

In die für die vorliegende Bewertung maßgeblichen Studienarme C (Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon; Interventionsarm) und A (ADT; Vergleichsarm) wurden insgesamt 1776 Patienten eingeschlossen, von denen 592 Patienten dem Interventionsarm und 1184 dem Vergleichsarm zugeteilt wurden.

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist gemäß der Zulassung von Enzalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant. Diese umfasst 362 Patienten im Interventionsarm und 724 Patienten im Vergleichsarm. Der überwiegende Anteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation weist einen WHO-PS von 0 auf (Interventionsarm: 74,6 % bzw. Vergleichsarm 72 %). Für die übrigen Patienten ist ein WHO-PS von 1 bis 2 angegeben.

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation für Docetaxel über maximal 6 Zyklen, bzw. bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes über einen Therapieabbruch. Die ADT konnte sowohl chirurgisch als auch medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga

erfolgen. Falls eine ADT zu Studienbeginn bereits durchgeführt wurde, musste diese seit mindestens 14 Tagen jedoch maximal 3 Monaten bestehen. Die Behandlung mit ADT in den relevanten Studienarmen wurde protokollgemäß für mindestens 2 Jahre bzw. bis zum Auftreten einer ersten radiologischen, klinischen oder biochemischen Progression fortgeführt.

Primärer Endpunkt für die in der vorliegenden Bewertung relevanten Studienarme der Studie STAMPEDE ist das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind symptomatische skelettbezogene Ereignisse, weitere Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Studie CHAARTED

Die Studie CHAARTED ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich einer Behandlung von Docetaxel in Kombination mit einer ADT gegenüber ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. In beiden Studienarmen war die kombinierte Gabe mit NSAA im Sinne einer maximalen Androgenblockade (MAB) möglich. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit pathologisch bestätigtem Prostatakarzinom oder einer Diagnose des Prostatakarzinoms über einen erhöhten PSA-Spiegel (PSA: prostataspezifisches Antigen), radiologischer Evidenz für Fernmetastasen und einem ECOG-PS ≤ 2. Patienten, die eine ADT zur Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms erhielten, wurden eingeschlossen, wenn die Therapie maximal 120 Tage vor Randomisierung begonnen wurde und seitdem keine Anzeichen der Krankheitsprogression vorlagen.

Insgesamt wurden 790 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studie randomisiert. Im Interventionsarm der Studie erfolgte die Behandlung mit Docetaxel gemäß dem deutschen Zulassungsstatus mit bis zu 6 Zyklen und einer Begleittherapie mit Dexamethason. In beiden Studienarmen konnte die ADT chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga bis zur Entwicklung von Resistenz erfolgen. Bei Nichtansprechen auf die Hormontherapie konnten die Patienten im Vergleichsarm zur Docetaxel-Therapie wechseln.

Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben definiert. Weitere Endpunkte waren die Zeit bis zur klinischen Progression, die Zeit bis zum kastrationsresistentem Prostatakarzinom, Morbidität, sowie die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE.

Bewertung der Eignung der direkten und indirekten Vergleiche

Der direkte Vergleich mit der Studie ENZAMET wurde in der Dossierbewertung des IQWIG nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Therapie ab, indem er die Kombination der ADT mit NSAA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie als umfasst ansieht. Für den indirekten Vergleich mit dieser Studie wird der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT + NSAA als nicht hinreichend ähnlich angesehen. Die Studie wird darum in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Die Studie CHAARTED wurde in der Dossierbewertung des IQWIG ebenfalls nicht herangezogen, da zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (Kombination der ADT mit NSAA) und zum anderen der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT + NSAA nicht hinreichend ähnlich ist. Die Studie wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Für den indirekten Vergleich mit den Studien ARCHES und STAMPEDE bestehen Unterschiede hinsichtlich der Studien- und Patientencharakteristika. Im Hinblick auf das Studiendesign handelt es sich bei der Studie ARCHES um eine doppelt verblindete Studie, während die Studie STAMPEDE unverblindet ist. Ferner weichen die Studien in Bezug auf die Rekrutierungszeiträume und somit auch auf die potentielle Verfügbarkeit von Begleit- und Folgetherapien voneinander ab. Die Studie STAMPEDE wurde bereits im Oktober 2005 und die Studie ARCHES im Jahr 2016 begonnen, wodurch erst im Verlauf der Studie STAMPEDE Denosumab als

Begleitmedikation und Enzalutamid oder Abirateronacetat als Folgetherapien verfügbar wurden. Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die in der Studie ARCHES erlaubte Vorbehandlung mit ADT, die über 90 % der Studienteilnehmer erhalten haben. Im Gegensatz zur Studie STAMPEDE war in der Studie ARCHES auch eine Vorbehandlung mit Docetaxel erlaubt.

In der Gesamtschau führen die beschriebenen Unterschiede jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird.

Für die vorliegende Bewertung wird somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher et al. auf Basis der Studien ARCHES und STAMPEDE herangezogen. Die Interventionsseite bildet die Studie ARCHES mit Enzalutamid + ADT, die Vergleichsseite bildet die Studie STAMPEDE mit Docetaxel + Prednisolon + ADT. Als Brückenkomparator fungiert Placebo + ADT bzw. ADT.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme vorgelegte Daten zur Studie ARCHES

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer für die Studie ARCHES neue Auswertungen des finalen Datenschnittes vom 28. Mai 2021 ein. Im Rahmen des Addendums A21-132 hat das IQWiG diese Daten für den indirekten Vergleich für das Gesamtüberleben, die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie die schweren unerwünschten Ereignisse (UE) bewertet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Daten herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Da die Ergebnisse der Studie STAMPEDE ein niedriges Verzerrungspotenzial und die der Studie ARCHES ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt. Es kann keine Aussage mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. In der Studie ARCHES erfolgte die Erhebung mittels des BPI-SF und des EORTC QLQ-PR25. Der EORTC QLQ-PR25 ist jedoch nur in Kombination mit dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 auswertbar und wird daher hier nicht herangezogen. In der Studie STAMPEDE wurden Daten zur Symptomatik mit den Messinstrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhoben.

Es liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Symptomatische skelettale Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Dies wird begründet mit der nicht hinreichenden Ähnlichkeit der Endpunkte in den beiden Studien ARCHES und STAMPEDE. So liegen zu allen Zeitpunkten in den Vergleichsarmen der Studien deutlich unterschiedliche Raten an Patienten mit einem skelettbezogenem Ereignis vor. Zwar war in beiden Studien eine medikamentöse Prophylaxe der skelettbezogenen

Ereignisse grundsätzlich erlaubt, jedoch liegen keine umfassenden Angaben zur Anzahl der Patienten vor und welcher Wirkstoff tatsächlich eingesetzt wurde.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in der Studie STAMPEDE dieser Endpunkt nicht erhoben wurde. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassend ist in der Kategorie Morbidität ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT nicht belegt.

Lebensqualität

In der Studie ARCHES wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Messinstrumente FACT-P und EORTC QLQ-PR25 erhoben. Der EORTC QLQ-PR25 ist jedoch nur in Kombination mit dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 auswertbar. In der Studie STAMPEDE erfolgte die Erhebung mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-PR25. Aufgrund der unterschiedlichen Messinstrumente in den Studien ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

In der Kategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern der Studie STAMPEDE unerwünschte Ereignisse auf. In der Studie ARCHES wurden bei 86 % der Patienten ein UE beobachtet. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + Prednisolon + ADT. Zwar weisen beide Studien ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial auf, dennoch wird angesichts der Größe dieses Effekts nicht davon ausgegangen, dass dieser Vorteil bei den SUE durch potenzielle Verzerrungen gänzlich infrage gestellt wird. Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Vergleichs- und Interventionsarm der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in den Studien ARCHES und STAMPEDE ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Es kann keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit abgeleitet werden.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in der Studie STAMPEDE dieser Endpunkt nicht erhoben wurde. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt kein Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien ARCHES (Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT) und STAMPEDE (Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT) über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT.

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten finalen Daten der Studie ARCHES wurden vom IQWiG im Addendum bewertet und hier herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Ein Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist damit nicht belegt.

Für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich vor. So wurden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wird nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen.

In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt kein Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + Prednisolon + ADT in der Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Enzalutamid.

Enzalutamid wird eingesetzt bei Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die konventionelle Androgendeprivation jeweils in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG/WHO 0 bis 1)) *oder* in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Predniso(lo)n (nur für Patienten mit Fernmetastasen und gutem Allgemeinzustand (ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)) *oder* in Kombination mit Abirateronacetat und Predniso(lo)n (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasierten HSPC) bestimmt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen direkten Vergleich mit der Studie ENZAMET und einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. mit den RCT ARCHES und ENZAMET sowie STAMPEDE und CHAARTED vor.

Der direkte Vergleich mit der Studie ENZAMET wird nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Die Studien ENZAMET und CHAATRED werden für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt, da der Brückenkomparator als nicht hinreichend ähnlich angesehen wird. Es wird der adjustierte indirekte Vergleich mit den Studien ARCHES und STAMPEDE herangezogen.

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten finalen Daten der Studie ARCHES wurden vom IQWiG im Addendum bewertet und hier herangezogen.

Für das Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt, da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt sind. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine (verwertbaren) Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE). Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann bei den Nebenwirkungen insgesamt kein Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + Prednisolon + ADT in der Behandlung des mHSPC nicht belegt ist.

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 Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um eine Unterschätzung handelt. Der pharmazeutische Unternehmer summiert in seiner Herleitung den Anteilswert von neu diagnostizierten Patienten mit Fernmetastasen mit dem Anteilswert von Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden sowie Fernmetastasen

im Betrachtungsjahr neu entwickeln und gleichzeitig nicht kastrationsresistent sind. Hierdurch bleiben Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC, die keine Resistenz gegen eine ADT entwickelt haben und für eine Therapie mit Enzalutamid infrage kommen, unberücksichtigt. Weiterhin stützen sich die Angaben zur Ermittlung des letztgenannten Anteilswertes auf Daten, bei denen die Beurteilung der Metastasierung nur 6 Wochen nach Beginn der ADT erfolgte. Dadurch werden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickelten.

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 Xtandi (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. August 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enzalutamid soll 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 Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2021).

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 wird, sofern in der Fachinformation angegeben, die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Androgendeprivationstherapie				
Degarelix	kontinuierlich 1 x monatlich	12	1	12

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/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
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer)[2]	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Androgendeprivationstherapie				
Degarelix	kontinuierlich 1 x monatlich	12	1	12
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
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer)[2]	-
Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Apalutamid				
Apalutamid	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Docetaxel und ggf. Prednis(ol)on				
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
Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on				
Abirateronacetat	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednison	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednisolon	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365

[2] Fallpauschalen-Katalog und Pflegeerlöskatalog 2021, https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2021, S. 53, abgerufen am 12.10.2021.

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Männer zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,79m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg).[3] Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).[4]

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1460 x 40 mg
Androgendeprivationstherapie					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
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	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Androgendeprivationstherapie					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
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	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Apalutamid					

[3] Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: http://www.gbe-bund.de.

[4] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known, Nutrition. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2520314.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365	1460 x 60 mg
Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Docetaxel und ggf. Prednis(ol)on					
Docetaxel	75 mg/m² KOF	153 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
Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on					
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	2 x 500 mg	365	730 x 500 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

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	112 FTA	3 455,99 €	1,77 €	0,00 €	3 454,22 €
Androgendeprivationstherapie					
Degarelix	3 PLI	574,16 €	1,77 €	31,18 €	541,21 €
Buserelin	2 FER	1 027,87 €	1,77 €	56,30 €	969,80 €
Goserelin	2 IMP	1 013,29 €	1,77 €	55,49 €	956,03 €
Leuprorelin	2 IMP	730,51 €	1,77 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin	1 TRS	944,17 €	1,77 €	51,66 €	890,74 €
Orchiektomie					3 852,53 €[5]
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

[5] Operationen- und Prozedurenschlüssel 5-622.3, Diagnoseschlüssel C61 (ICD-10-GM 2021), Fallpauschale M04B (G-DRG 2021). Berechnung mit der Grouping Engine GetDRG-Grouper (2021, v20.2.0.0) der Gesellschaft für den Einsatz offener Systeme mbH (GEOS), bereitgestellt durch die DRG-Research Group. Das Entgelt enthält das Basisentgelt in Höhe von 3339,45 € zzgl. ein Pflegentgelt für eine Verweildauer von 4 Tagen in Höhe von 513,08 €. Die mittlere Verweildauer von 3,8 Tagen wurde für die Berechnung auf ganze Tage gerundet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Androgendeprivationstherapie					
Degarelix	3 PLI	574,16 €	1,77 €	31,18 €	541,21 €
Buserelin	2 FER	1 027,87 €	1,77 €	56,30 €	969,80 €
Goserelin	2 IMP	1 013,29 €	1,77 €	55,49 €	956,03 €
Leuprorelin	2 IMP	730,51 €	1,77 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin	1 TRS	944,17 €	1,77 €	51,66 €	890,74 €
Orchiektomie					3 852,53 €[5]
Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Apalutamid					
Apalutamid	112 FTA	2 831,15 €	1,77 €	0,00 €	2 829,38 €
Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Docetaxel und ggf. Prednis(ol)on					
Docetaxel	1 IFK	1 397,36 €	1,77 €	175,44 €	1 220,15 €
ggf. Prednison[6]	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
ggf. Prednisolon[6]	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on					
Abirateronacetat	56 FTA	3 518,47 €	1,77 €	0,00 €	3 516,70 €
Prednison[6]	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
Prednisolon[6]	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
Abkürzungen: FER: Fertigspritze; FTA: Filmtabletten; IFK: Infusionslösungslösungskonzentrat; IMP: Implantat; PLI: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB: Tabletten; TRS: Trockensubstanz mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

[6] Festbetrag

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 27. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enzalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Mai 2021 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 Enzalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 12. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2021 12. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Oktober 2021 3. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie)

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 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 9. November 2021(BAnz 01.12.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid gemäß dem Beschluss vom 5. November 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Enzalutamid

Beschluss vom: 19. November 2021
In Kraft getreten am: 19. November 2021
BAnz AT 15.12.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. April 2021):

Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %))

oder

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

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (ADT) 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 %)):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

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	↔	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende UE.
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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Indirekter Vergleich: Enzalutamid in Kombination mit ADT (Studie ARCHES) vs. Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT (Studie STAMPEDE) über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo)

Studie ARCHES:

- multi-nationale, doppelblinde RCT in Phase III
- Enzalutamid + ADT *vs*. Placebo + ADT

Studie STAMPEDE:

- randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie mit insgesamt 12 Armen zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom
- Docetaxel + Prednisolon + ADT *vs.* ADT

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-77) und dem Addendum (A21-132) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	**Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT**		**(Placebo +) ADT**		Gruppen-unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	536	n. e. *148 (27,6)*	531	n. e. [47,7; n. e.] *199 (37,5)*	0,62 [0,50; 0,77]; < 0,001
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT	362	59,1 [51,1; 69,8] *225 (62,2)*	724	43,1 [41,0; 47,4] *494 (68,2)*	0,81 [0,69; 0,95]; 0,008
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren[a]: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					-[e]

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit
Symptomatik	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich[c]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich[d]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich[c]

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT**		**(Placebo +) ADT**		Gruppen-unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	534	1,0 [1,0; 1,4] *457 (85,6)*	530	1,6 [1,1; 2,1] *457 (86,2)*	-
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (STAMPEDE)	335	0,8 [0,7; 1,1] *327 (97,6)*	724	1,5 [1,5; 1,5] *693 (95,7)*	-
SUE					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	534	33,7 [29,9; 36,4] *189 (35,4)*	530	29,5 [25,6; 34,2] *143 (27,0)*	0,81 [0,64; 1,01]; 0,062
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (STAMPEDE)	335	n. e. *96 (28,7)*	724	n. e. [109,1; n. e.] *80 (11,0)*	9,04 [5,92; 13,79]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren[a]: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					0,09 [0,06; 0,14]; < 0,001
Schwere UE					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	534	29,2 [26,2; 33,7] *221 (41,4)*	530	25,6 [24,4; 28,6] *184 (34,7)*	0,84 [0,69; 1, 03]; 0,093
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (STAMPEDE)	335	n. e. *108 (32,2)*	724	n. e. [102,8; n. b.] *219 (30,2)*	2,39 [1,84; 3,11]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren[a]: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					-[e]
Abbruch wegen UE	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich[d]				

a. indirekter Vergleich nach Bucher[2]
b. Berechnung des IQWiG
c. Für alle in dieser Kategorie verwendeten Instrumente zur Erhebung der Endpunkte liegen aus maximal 1 Studie verwertbare Daten vor, daher ist ein indirekter Vergleich nicht möglich.
d. Der Endpunkt wurde nur in der Studie ARCHES erhoben, aber der pU legt in Modul 4 keine Daten zum Endpunkt vor.
e. Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet.

Verwendete Abkürzungen:

[2]Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8.

ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

ca. 2 590 bis 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 Xtandi (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. August 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enzalutamid soll 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:	
Enzalutamid	45 028,23 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 164,84 € 3 852,53 €
Gesamt	46 311,85 € - 48 880,76 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Apalutamid	
Apalutamid	36 882,99 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 164,84 € 3 852,53 €
Gesamt	38 166,61 € - 40 735,52 €
Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Docetaxel und ggf. Prednis(ol)on	
Docetaxel	7 320,90 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 164,84 € 3 852,53 €
ggf. Prednis(ol)on	39,18 € - 42,81 €
Gesamt	8 604,52 € - 11 216,24 €
Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on	
Abirateronacetat	45 842,70 €
Prednis(ol)on	47,67 €- 52,09 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 164,84 € 3 852,53 €
Gesamt	47 173,99 € - 49 747,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

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
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	1	6	486 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Mittwoch, 15. Dezember 2021
BAnz AT 15.12.2021 B3

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie)

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 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 9. November 2021 (BAnz AT 01.12.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid gemäß dem Beschluss vom 5. November 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Enzalutamid

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. April 2021):

Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %))

oder

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

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (ADT) 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 %)):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

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	↔	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende UE.

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-77) und dem Addendum (A21-132), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Indirekter Vergleich: Enzalutamid in Kombination mit ADT (Studie ARCHES) vs. Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT (Studie STAMPEDE) über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo)

Studie ARCHES:

- multi-nationale, doppelblinde RCT in Phase III
- Enzalutamid + ADT *vs.* Placebo + ADT

Studie STAMPEDE:

- randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie mit insgesamt 12 Armen zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom
- Docetaxel + Prednisolon + ADT *vs.* ADT

Mortalität

	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppenunterschied
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	536	n. e. *148 (27,6)*	531	n. e. [47,7; n. e.] *199 (37,5)*	0,62 [0,50; 0,77]; < 0,001
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT	362	59,1 [51,1; 69,8] *225 (62,2)*	724	43,1 [41,0; 47,4] *494 (68,2)*	0,81 [0,69; 0,95]; 0,008
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren[a]: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					–[e]

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit
Symptomatik	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich[c]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich[d]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich[c]

Nebenwirkungen

	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppenunterschied
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	534	1,0 [1,0; 1,4] *457 (85,6)*	530	1,6 [1,1; 2,1] *457 (86,2)*	–
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (STAMPEDE)	335	0,8 [0,7; 1,1] *327 (97,6)*	724	1,5 [1,5; 1,5] *693 (95,7)*	–
SUE					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	534	33,7 [29,9; 36,4] *189 (35,4)*	530	29,5 [25,6; 34,2] *143 (27,0)*	0,81 [0,64; 1,01]; 0,062

Endpunkt	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT N	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	(Placebo +) ADT N	(Placebo +) ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (STAMPEDE)	335	n. e. *96 (28,7)*	724	n. e. [109,1; n. e.] *80 (11,0)*	9,04 [5,92; 13,79]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren[a]: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					0,09 [0,06; 0,14]; < 0,001
Schwere UE					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	534	29,2 [26,2; 33,7] *221 (41,4)*	530	25,6 [24,4; 28,6] *184 (34,7)*	0,84 [0,69; 1,03]; 0,093
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (STAMPEDE)	335	n. e. *108 (32,2)*	724	n. e. [102,8; n. b.] *219 (30,2)*	2,39 [1,84; 3,11]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren[a]: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					–[e]
Abbruch wegen UE	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich[d]				

a indirekter Vergleich nach Bucher[2]
b Berechnung des IQWiG
c Für alle in dieser Kategorie verwendeten Instrumente zur Erhebung der Endpunkte liegen aus maximal 1 Studie verwertbare Daten vor, daher ist ein indirekter Vergleich nicht möglich.
d Der Endpunkt wurde nur in der Studie ARCHES erhoben, aber der pU legt in Modul 4 keine Daten zum Endpunkt vor.
e Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet.

Verwendete Abkürzungen:
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

ca. 2 590 bis 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 Xtandi (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. August 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enzalutamid soll 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:	
Enzalutamid	45 028,23 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 164,84 €
Orchiektomie	3 852,53 €
Gesamt	46 311,85 € – 48 880,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Apalutamid	
Apalutamid	36 882,99 €

[2] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € – 2 164,84 € 3 852,53 €
Gesamt	38 166,61 € – 40 735,52 €
Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Docetaxel und gegebenenfalls Prednis(ol)on	
Docetaxel	7 320,90 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € – 2 164,84 € 3 852,53 €
gegebenenfalls Prednis(ol)on	39,18 € – 42,81 €
Gesamt	8 604,52 € – 11 216,24 €
Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on	
Abirateronacetat	45 842,70 €
Prednis(ol)on	47,67 € – 52,09 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € – 2 164,84 € 3 852,53 €
Gesamt	47 173,99 € – 49 747,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

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
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	1	6	486 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Enzalutamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Enzalutamid
- **Handelsname:** Xtandi
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-691)

Modul 1
(pdf 513,64 kB)

Modul 2
(pdf 299,74 kB)

Modul 3A
(pdf 1,39 MB)

Modul 3B
(pdf 1,23 MB)

Modul 4A
(pdf 28,88 MB)

Modul 4B
(pdf 29,63 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 15,06 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Enzalutamid (Xtandi®)

Xtandi ist angezeigt:

- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)

oder

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

Stand der Information: Oktober 2020

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(pdf 1,33 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2021
- Mündliche Anhörung: 11.10.2021

Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 **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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 **22.09.2021** 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 - Enzalutamid - 2021-06-01-D-691*). 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 wird am 11.10.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.09.2013 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 15.05.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Oktober 2021 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Enzalutamid

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	22.09.2021
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.09.2021
Roche Pharma AG	21.09.2021
Bayer Vital GmbH	21.09.2021
Janssen-Cilag GmbH	22.09.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2021
DGHO, DGU	23.09.2021

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
Astellas Pharma GmbH						
Herr Dr. Hatz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Groß-Langenhoff	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Zoelch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Giersdorf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr Prof. Dr. Ludwig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Spehn	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Herr Dr. Köhler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Thiebach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Schmall	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Beinhauer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Frau Kerßenboom	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Krochmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Frau Meyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGU						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Prof. Dr. von Amsberg	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	22.09.2021
Stellungnahme zu	Enzalutamid (XTANDI™)
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der am 01.09.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung von Enzalutamid (XTANDI™) im Anwendungsgebiet des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon“ empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf dem deutlichen und relevanten Vorteil von Enzalutamid im Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (SUE), der mittels eines adjustierten indirekten Vergleichs anhand der beiden randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) ARCHES und STAMPEDE festgestellt werden konnte. Astellas begrüßt die Empfehlung des IQWiG für einen Zusatznutzen basierend auf dem Endpunkt SUE. Im Folgenden legt Astellas mit dieser schriftlichen Stellungnahme neue wissenschaftliche Erkenntnisse aus seinem klinischen Studienprogramm vor, die für die Nutzenbewertung von höchster Relevanz sind und aufgrund der sehr hohen Aktualität der Daten bislang noch nicht als Bestandteil des Nutzendossiers im Mai 2021 eingereicht werden konnten. Hierbei handelt es sich um den finalen, präspezifizierten und Ereignis-gesteuerten Datenschnitt zum Gesamtüberleben (OS) der pivotalen Studie ARCHES (die Daten sind im Anhang „Analysen zur Stellungnahme“ beigefügt) (1). Weiterhin bezieht Astellas zu methodischen Aspekten Stellung, die für die Bewertung der vorliegenden Evidenz und die Ableitung des Zusatznutzens von hoher Bedeutung sind	Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer für die Studie ARCHES neue Auswertungen des finalen Datenschnittes vom 28. Mai 2021 ein. Im Rahmen des Addendums A21-132 hat das IQWiG diese Daten für den indirekten Vergleich für das Gesamtüberleben, die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie die schweren unerwünschten Ereignisse (UE) bewertet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Daten herangezogen.

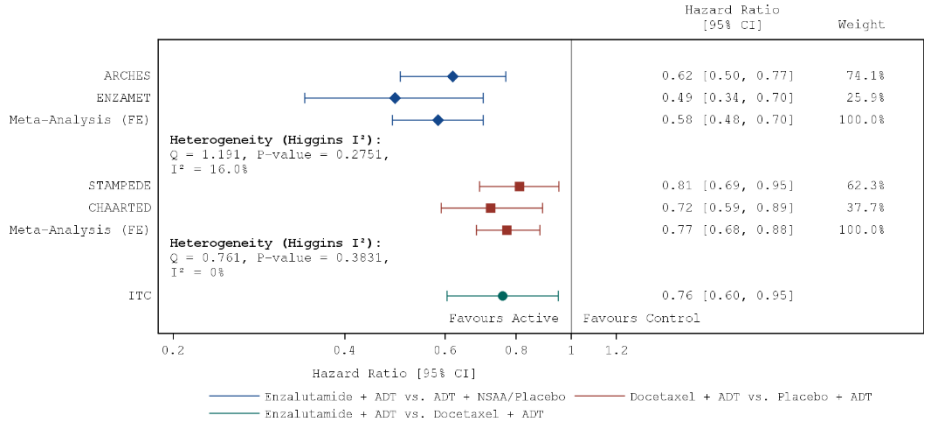
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und in der IQWiG Nutzenbewertung noch nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Auf Basis der nun vorliegenden aktualisierten Evidenzgrundlage besteht für Enzalutamid gegenüber der ZVT Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für diese Einschätzung sind inbesondere folgende Aspekte maßgeblich: • Der adjustierte indirekte Vergleich auf Basis des 2. Datenschnitts der ARCHES-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n – sowohl in der Primäranalyse der relevanten Evidenz (ARCHES + ENZAMET vs. STAMPEDE + CHAARTED) als auch auf Grundlage der vom IQWiG vorgeschlagenen Studienselektion (ARCHES vs. STAMPEDE). • Zusätzlich liegt eine – bereits in der IQWiG-Nutzenbewertung anerkannte – deutliche Überlegenheit von Enzalutamid gegenüber Docetaxel im Bereich der Sicherheit vor. Dies wird sowohl durch die im indirekten Vergleich festgestellten sehr großen Vorteile bei den SUE und schweren unerwünschten Ereignissen (UE) als auch durch die im Nutzendossier dargestellte Langzeitauswertung belegt. Die Ergebnisse basierend auf dem 1. Datenschnitt von ARCHES wurden dabei in den aktualisierten Analysen basierend auf dem 2. Datenschnitt bestätigt. Enzalutamid weist damit auf Grundlage der gesamten bewertungsrelevanten wissenschaftlichen Evidenz eine Kombination aus einem Wirksamkeits- und einem Sicherheitsvorteil gegenüber der ZVT auf. In einem palliativen Krankheitsstadium wie dem mHSPC ist eine	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
solche Therapieüberlegenheit von besonderer Bedeutung für die Patientenversorgung. Insgesamt ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n bei Patienten mit mHSPC. Die Position von Astellas wird im Folgenden näher erläutert.	
1. Auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs (ARCHES + ENZAMET vs. STAMPEDE + CHAARTED) und unter Hinzunahme des 2. Datenschnitts in der Studie ARCHES ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bei Patienten mit mHSPC **a) Für Enzalutamid + ADT besteht ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der ZVT Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n** Der im Nutzendossier beschriebene adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zwischen den Studien ARCHES und ENZAMET sowie STAMPEDE und CHAARTED wurde auf Basis des 2. Datenschnitts der ARCHES-Studie aktualisiert. Der 2. Datenschnitt der ARCHES-Studie erfolgte nach der Dossier-Einreichung am 28.05.2021 (Verfügbarkeit der Rohdaten nach Datenbankschluss: 28.07.2021). Nähere Informationen zu diesem Datenschnitt finden sich in Abschnitt 4 und im Anhang dieser Stellungnahme (1). Aus der ENZAMET-Studie wurde für den indirekten Vergleich analog zum Nutzendossier die Teilpopulation ohne begleitende Docetaxel-Gabe herangezogen, aus der STAMPEDE-Studie die Population mit Fernmetastasen. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ zeigt sich bei Einschluss der finalen OS-Daten aus ARCHES bereits ohne Korrektur für den nach dem 1. Datenschnitt erfolgten *Cross-over* ein statistisch signifikanter Vorteil	Für das Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt, da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt sind. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT ± Prednis(lo)on (HR: 0,76 (95 %-KI [0,60; 0,95]), p = 0,0149). Daraus ergibt sich eine 24-prozentige Reduktion des Risikos, im Betrachtungszeitraum zu versterben, womit es sich um einen hochbedeutsamen Therapieeffekt handelt (siehe Abbildung 1 und Tabelle 1).  *Abbildung 1: Forest-Plot zu den Meta-Analysen ARCHES / ENZAMET und STAMPEDE / CHAARTED im indirekten Vergleich für das Gesamtüberleben* Quelle: (2) <u>Ergebnis für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ im indirekten Vergleich bei Korrektur für den *Cross-over*</u> Wie in Abschnitt 4 näher erläutert, besteht eine mögliche Verzerrung durch den *Cross-over* in ARCHES zuungunsten von Enzalutamid. Daher wurden verschiedene Methoden angewandt, um eine Schätzung des	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Effekts für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ nach Korrektur für den *Cross-over* vornehmen zu können: Naive Zensierung, *Inverse Probalility of Censoring Weighting* (IPCW) und *Rank Preserving Structural Failure Time Model* (RPSFTM). Eine Beschreibung der verwendeten Modelle ist dem Anhang beigefügt (3). Bei Korrektur für den *Cross-over* in ARCHES und unter Einbezug der resultierenden Effektschätzer im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher ergibt sich bei allen angewendeten Methoden konsistent eine Vergrößerung des statistisch signifikanten Vorteils von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel +ADT ± Predniso(lo)n (siehe Tabelle 1). Das Risiko, im Betrachtungszeitraum zu versterben, wird dabei im Vergleich zur ZVT um mindestens 31 % reduziert. *Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)*	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Ind. Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert Heterogenität**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert Heterogenität**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Gesamtüberleben (OS)				
Meta-Analyse (ARCHES [28.05.2021], ENZAMET)	0,58 [0,48; 0,70] p < 0,0001 I^2 = 16,0 %	Meta-Analyse (STAMPEDE [M1], CHAARTED)	0,77 [0,68; 0,88] p < 0,0001 I^2 = 0,0 %	0,76 [0,60; 0,95] p = 0,0149
Gesamtüberleben (OS) – *Cross-over*-Korrektur „Naive Zensierung (Studie ARCHES)“				
Meta-Analyse (ARCHES [28.05.2021], ENZAMET)	0,46 [0,38; 0,56] p < 0,0001 I^2 = 0,0 %	Meta-Analyse (STAMPEDE [M1], CHAARTED)	0,77 [0,68; 0,88] p < 0,0001 I^2 = 0,0 %	0,60 [0,48; 0,76] p < 0,0001

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Ind. Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert Heterogenität**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert Heterogenität**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Gesamtüberleben (OS) – *Cross-over*-Korrektur „IPCW-Methode (Studie ARCHES)“				
Meta-Analyse (ARCHES [28.05.2021], ENZAMET)	0,52 [0,43; 0,63] p < 0,0001 I^2 = 0,0 %	Meta-Analyse (STAMPEDE [M1], CHAARTED)	0,77 [0,68; 0,88] p < 0,0001 I^2 = 0,0 %	0,67 [0,53; 0,85] p = 0,0009
Gesamtüberleben (OS) – *Cross-over*-Korrektur „RPSFTM (Studie ARCHES)“				
Meta-Analyse (ARCHES [28.05.2021], ENZAMET)	0,53 [0,43; 0,66] p < 0,0001 I^2 = 0,0 %	Meta-Analyse (STAMPEDE [M1], CHAARTED)	0,77 [0,68; 0,88] p < 0,0001 I^2 = 0,0 %	0,69 [0,54; 0,88] 0,0033

Quelle: (4-7)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; IPCW: *Inverse Probability Censoring Weighted*; KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; OS: Gesamtüberleben; RPSFTM: *Rank preserving structural failure time model*

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse lässt sich somit für Enzalutamid + ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n insgesamt ein **Hinweis** auf einen **Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß** für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ ableiten.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
b) Der adäquate Brückenkomparator im indirekten Vergleich umfasst auch die optionale Gabe nichtsteroidaler Antiandrogene begleitend zur ADT, da dies zu keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse führt In seiner Nutzenbewertung schließt das IQWiG die Studien CHAARTED und ENZAMET aus und berücksichtigt diese nicht für den adjustierten indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens (8): *„Dies ist zum einen in der fehlenden der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination der ADT mit NSAA) im direkten Vergleich bzw. für die Kante der Vergleichstherapie im indirekten Vergleich begründet. Zum anderen liegt eine unzureichende Ähnlichkeit des Brückenkomparators (ADT + NSAA in den Studien ENZAMET und CHAARTED) im Vergleich zu den Studien ARCHES und STAMPEDE (ADT allein) vor.“* Astellas kann die Argumentation des IQWiG aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehen. Ein indirekter Vergleich zwischen Enzalutamid + ADT und der vom G-BA im Beratungsgespräch vom 11.11.2020 bestimmten ZVT Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n kann über eine beliebige, sich aus der verfügbaren Evidenzlage ergebende Brücke durchgeführt werden. Die formale Frage nach der korrekten Definition und Umsetzung der ZVT ist von der Wahl eines geeigneten Brückenkomparators klar zu trennen und wurde von Astellas bereits im Nutzendossier adressiert (9). Für die Beurteilung, ob eine optionale Gabe von NSAA zusätzlich zur ADT als korrekter Brückenkomparator betrachtet werden kann, ist hingegen alleinig die Frage entscheidend, ob die Hinzunahme von NSAA die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich maßgeblich verzerrt.	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die konventionelle Androgen-deprivation jeweils in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit gutem Allgemein¬zustand (ECOG/WHO 0 bis 1)) oder in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Predniso(lo)n (nur für Patienten mit Fernmetastasen und gutem Allgemeinzustand (ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)) oder in Kombination mit Abirateronacetat und Predniso(lo)n (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasierten HSPC) bestimmt. Für den Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen direkten Vergleich mit der Studie ENZAMET und einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. mit den RCT ARCHES und ENZAMET sowie STAMPEDE und CHAARTED vor. Der direkte Vergleich mit der Studie ENZAMET wurde in der Dossierbewertung des IQWIG nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Therapie ab, indem er die Kombination der ADT mit NSAA von der zweckmäßigen Vergleichs¬therapie als umfasst ansieht. Für den indirekten Vergleich mit dieser Studie wird der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT + NSAA als nicht hinreichend ähnlich angesehen. Die Studie wird darum in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Die Studie CHAARTED wurde in der Dossierbewertung des IQWIG ebenfalls nicht herangezogen, da zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (Kombination der ADT mit NSAA) und zum anderen der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT +

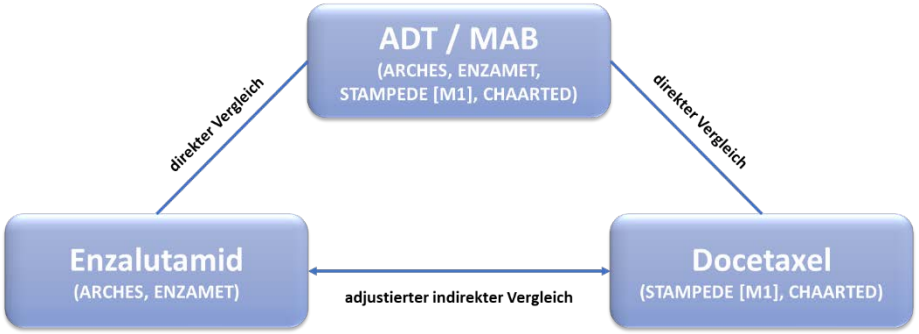
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Während in ARCHES und STAMPEDE eine ADT-Monotherapie im Vergleichsarm gegeben wurde, erhielt in ENZAMET und CHAARTED jeweils ein unterschiedlicher Anteil an Patienten dauerhaft ein begleitendes NSAA. Patienten mit mHSPC kann unabhängig von einer eventuellen zusätzlichen Therapie die Möglichkeit einer Kombination der ADT mit einem NSAA angeboten werden. NSAA sind im Anwendungsgebiet zugelassen (10, 11) und werden in der S3-Leitlinie Prostatakarzinom als mögliche ergänzende Therapieoption bei einer Behandlung mit einer ADT genannt (12): *„Die hormonelle Therapie erfolgt im Wesentlichen durch Kastration (operativ oder medikamentös) oder über die Gabe von Antiandrogenen. Gegebenenfalls erfolgt auch die Kombination beider Konzepte im Sinne einer kompletten oder maximalen Androgenblockade (siehe 6.6 und 7.3).“* Ferner existiert Evidenz aus RCT zur vergleichenden Wirksamkeit einer maximalen Androgenblockade (MAB) gegenüber einer ADT-Monotherapie. Eine Meta-Analyse von 20 RCT der *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group* hat einen lediglich 2,9-prozentigen Unterschied im 5-Jahres-Überleben aufgezeigt (13). Dieses nicht eindeutige Ergebnis ist für die Tatsache mitbegründet, dass die MAB keinen klaren Therapiestandard darstellt, wie es bei einem nachgewiesenen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zu erwarten wäre, sie aber dennoch ihren Stellenwert hat und in der deutschen Versorgungsrealität zur Behandlung von mHSPC Patienten eingesetzt wird (14, 15). Zu beachten ist auch, dass die RCT, in denen NSAA im Vergleichsarm begleitend zur ADT gegeben wurden, von einer unabhängigen und international renommierten Studiengruppe nach	NSAA nicht hinreichend ähnlich ist. Die Studie wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wissenschaftlichen Standards geplant und durchgeführt wurden, was die Relevanz der MAB unterstreicht. Die Ergebnisse der Meta-Analysen, die in den indirekten Vergleich eingehen, stellen einen weiteren wichtigen Aspekt bei der Beurteilung des NSAA-Effektes dar. In der Meta-Analyse von STAMPEDE und CHAARTED ist I^2 = 0,0 %, im Modell mit ARCHES und ENZAMET liegt das I^2 bei 16,0 % bzw. 0,0 % nach jeglicher Korrektur für den *Cross-over* in ARCHES. Es bestehen somit keine Hinweise auf Vorliegen einer relevanten Heterogenität und die Meta-Analysen können in den indirekten Vergleich einfließen. Insgesamt ist dementsprechend nicht von einer relevanten Verzerrung der Effekte hinsichtlich des Gesamtüberlebens durch die begleitende Gabe von NSAA auszugehen. Die Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE und CHAARTED stellen damit die korrekte und bestverfügbare Evidenzbasis für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher dar, da die Ähnlichkeitsannahme hinreichend erfüllt ist (siehe Abbildung 2) und ein Ausschluss von ENZAMET und CHAARTED mit einem nicht gerechtfertigten relevanten Informationsverlust hinsichtlich der Fragestellung einhergehen würde.	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 *Abbildung 2: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher* Quelle: (16)	
2. Auch in einem adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von ARCHES (Datenschnitt: 28.05.2021) und STAMPEDE wird der Überlebensvorteil von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n bestätigt Wie in Abschnitt 1 dargelegt, müssen nach Ansicht von Astellas alle vier relevanten Studien im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher berücksichtigt werden. Als ergänzende Sensitivitätsanalyse zur Darstellung der Perspektive des IQWiG aus der Nutzenbewertung wurde der indirekte Vergleich auch auf Basis der Studien ARCHES und STAMPEDE mit dem 2. Datenschnitt vom 28.05.2021 aus ARCHES durchgeführt. Im Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ zeigt sich abermals ein statistisch signifikanter Vorteil von Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT	Für das Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt, da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt sind. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n (HR: 0,764 (95 %-KI [0,585; 0,998]), p = 0,0479). Das Risiko, im Betrachtungszeitraum zu versterben, ist dabei um 24 % reduziert. Bei Korrektur für den Cross-over in ARCHES (siehe Tabelle 2) verbessert sich bei allen angewendeten Methoden das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs und es zeigen sich konsistent deutliche statistisch signifikante Vorteile von Enzalutamid im OS gegenüber der ZVT (Naive Zensierung: HR: 0,56 (95 %-KI [0,43; 0,74]), p < 0,0001 / IPCW: HR: 0,65 (95 %-KI [0,49; 0,87]), p = 0,0033 / RPSFTM: HR: 0,68 (95 %-KI [0,50; 0,93]), p = 0,0147).

Tabelle 2: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)
<table>
<tr><th colspan="2">Enzalutamid + ADT vs. ADT</th><th colspan="2">Docetaxel + ADT vs. ADT</th><th>Ind. Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)</th></tr>
<tr><th>Studie</th><th>HR [95 %-KI]; p-Wert</th><th>Studie</th><th>HR [95 %-KI]; p-Wert</th><th>HR [95 %-KI]; p-Wert</th></tr>
<tr><td colspan="5">Gesamtüberleben (OS)</td></tr>
<tr><td>ARCHES – Datenschnitt 28.05.2021</td><td>0,62 [0,50; 0,77]
p < 0,0001</td><td>STAMPEDE (M1)</td><td>0,81 [0,69; 0,95]
p = 0,0081</td><td>0,76 [0,59; 0,998]
p = 0,0479</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Enzalutamid + ADT vs. ADT		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Ind. Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Gesamtüberleben (OS) – *Cross-over*-Korrektur „Naive Zensierung (Studie ARCHES)“				
ARCHES – Datenschnitt 28.05.2021	0,45 [0,36; 0,57] p < 0,0001	STAMPEDE (M1)	0,81 [0,69; 0,95] p = 0,0081	0,56 [0,43; 0,74] p < 0,0001
Gesamtüberleben (OS) – *Cross-over*-Korrektur „IPCW-Methode (Studie ARCHES)“				
ARCHES – Datenschnitt 28.05.2021	0,53 [0,42; 0,67] p < 0,0001	STAMPEDE (M1)	0,81 [0,69; 0,95] p = 0,0081	0,65 [0,49; 0,87] p = 0,0033
Gesamtüberleben (OS) – *Cross-over*-Korrektur „RPSFTM (Studie ARCHES)“				
ARCHES – Datenschnitt 28.05.2021	0,55 [0,43; 0,72] p < 0,0001	STAMPEDE (M1)	0,81 [0,69; 0,95] p = 0,0081	0,68 [0,50; 0,93] p = 0,0147

Quelle: (17-20)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; IPCW: *Inverse Probability Censoring Weighted*; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RPSFTM: *Rank preserving structural failure time model*

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. <u>Zusätzlich zum Mortalitätsvorteil liegt für Enzalutamid gegenüber Docetaxel eine erhebliche Überlegenheit in der Sicherheit vor, woraus sich ein hochrelevanter kombinierter Therapievorteil ergibt</u> Die umfangreiche therapeutische Überlegenheit von Enzalutamid gegenüber Docetaxel spiegelt sich neben den Ergebnissen zum Gesamtüberleben auch in den Sicherheitsunterschieden wider, welche bereits im Nutzendossier dargelegt wurden. Das IQWiG leitet die Empfehlung für den Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der ZVT auf Basis des außergewöhnlich großen Effekts bei den SUE ab (HR: 0,09 (95%-KI [0,06; 0,15]), p < 0,0001), welcher sich im adjustierten indirekten Vergleich aus ARCHES und STAMPEDE ergibt. Dieser bedeutsame Sicherheitsvorteil wird unter Einbezug des neuen Datenschnitts der Studie ARCHES vom 28.05.2021 bestätigt (HR: 0,09 (95%-KI [0,06; 0,14]), p < 0,0001). Ein vergleichbarer Effektunterschied liegt auch bei Hinzunahme der ENZAMET-Studie im indirekten Vergleich vor (HR: 0,10 (95 %-KI [0,06; 0,16]), p < 0,0001) (siehe Tabelle 3). Entsprechende deutliche Vorteile zeigen sich auch auf Ebene der SUE und schweren UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) (1). Bei den schweren UEs (CTCAE ≥ Grad 3) zeigt sich ebenfalls ein klarer und zum indirekten Vergleich mit dem 1. Datenschnitt aus ARCHES konsistenter Vorteil von Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n (HR: 0,35 (95 %-KI [0,25; 0,49]), p < 0,0001), der ebenfalls von großem Ausmaß ist. *Tabelle 3: Ergebnisse für die Kategorie Sicherheit aus RCT für indirekte Vergleiche (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher)*	In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt kein Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Ind. Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
Meta-Analyse (ARCHES [14.10.2018], ENZAMET)	0,94 [0,77; 1,14]; p = 0,5214	STAMPEDE (M1)	9,04 [5,92; 13,79]; p < 0,0001	0,10 [0,06; 0,17]; p < 0,0001
Meta-Analyse (ARCHES [28.05.2021], ENZAMET)	0,90 [0,75; 1,07]; p = 0,2341	STAMPEDE (M1)	9,04 [5,92; 13,79]; p < 0,0001	0,10 [0,06; 0,16]; p < 0,0001
ARCHES – Datenschnitt 14.10.2018	0,83 [0,63; 1,09]; p = 0,1816	STAMPEDE (M1)	9,04 [5,92; 13,79]; p < 0,0001	0,09 [0,06; 0,15]; p < 0,0001
ARCHES – Datenschnitt 28.05.2021	0,81 [0,64; 1,01] p = 0,0620	STAMPEDE (M1)	9,04 [5,92; 13,79]; p < 0,0001	0,09 [0,06; 0,14]; p < 0,0001

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Enzalutamid + ADT vs. ADT + ggf. NSAA		**Docetaxel + ADT vs. ADT**		**Ind. Vergleich (Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT)**
Studie	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Studie**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Schwere (CTCAE ≥ Grad 3) unerwünschte Ereignisse				
ARCHES – Datenschnitt 14.10.2018	0,87 [0,68; 1,10]; p = 0,2502	STAMPEDE (M1)	2,39 [1,84; 3,11]; p < 0,0001	0,36 [0,26; 0,52]; p < 0,0001
ARCHES – Datenschnitt 28.05.2021	0,84 [0,69; 1,03]; p = 0,0930	STAMPEDE (M1)	2,39 [1,84; 3,11]; p < 0,0001	0,35 [0,25; 0,49]; p < 0,0001

Quelle: (16, 21-23)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zeigen damit unabhängig von der Studienselektion und dem verwendeten Datenschnitt aus ARCHES einen **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n in der Kategorie Sicherheit.

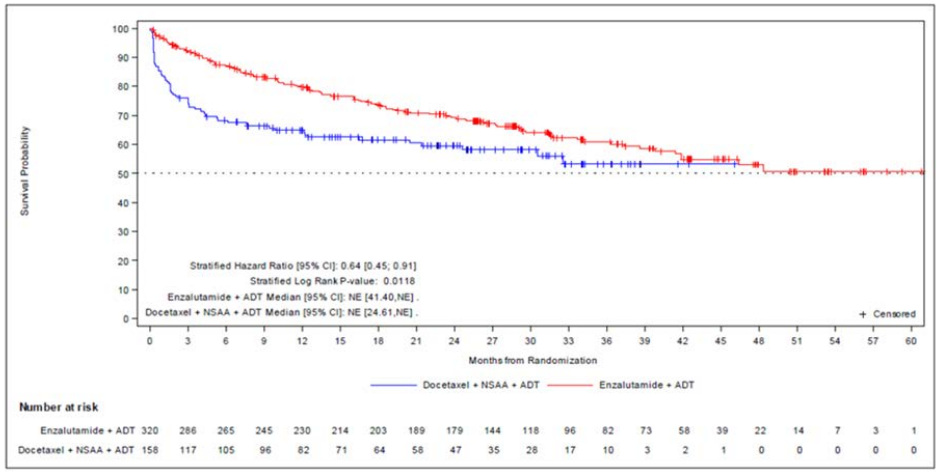
Ergänzende Anmerkung zur Aussagesicherheit

„Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen bei

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Therapiearmen als hoch eingeschätzt. […] Die Nachbeobachtung der Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm richtete sich nach der Dauer der Docetaxel-Behandlung, sodass die Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm insgesamt wesentlich kürzer, maximal 6 bis 7 Monate ab Randomisierung für UEs beobachtet wurden […]" (8). Mit einer Risikoreduktion von 90 – 91 % im Betrachtungszeitraum auf Basis beider Datenschnitte aus ARCHES besteht eine hohe Ergebnissicherheit. Anzumerken ist auch, dass das IQWiG in einem anderen Nutzenbewertungsverfahren im gleichen Anwendungsgebiet die identischen Daten aus der STAMPEDE-Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet hat (24). Eine abweichende Bewertung der unveränderten Studienergebnisse im vorliegenden Bewertungsverfahren ist nicht sachgerecht, es liegt nach Ansicht von Astellas daher ein niedriges Verzerrungspotenzial in der STAMPEDE-Studie für den Endpunkt „SUE" vor. Der in Modul 4A des Nutzendossiers dargestellte direkte Vergleich auf Basis der ENZAMET-Studie hat gezeigt, dass der Vorteil von Enzalutamid gegenüber Docetaxel hinsichtlich der SUE auch bei einer langfristigen Betrachtung Bestand hat. In einer Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der vollständigen NSAA + ADT-Sicherheitsperiode über die Docetaxel-Behandlung im Kontrollarm hinaus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT (HR: 0,64 (95 %-KI [0,45; 0,91]), p = 0,0118) (siehe Abbildung 3) (16). Zusätzlich ist zu beachten, dass Docetaxel mit schweren Langzeitschäden wie beispielweise Neuropathien assoziiert ist, welche auch lange nach	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ende der Behandlung bei den Betroffenen Leid verursachen können (25-28).  *Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse)“ – Studie ENZAMET* Quelle: (16) In der Gesamtschau zeigt sich, dass auf Grundlage der Ergebnisse zu den Endpunkten „SUE“ und „schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)“ außergewöhnlich deutliche patientenrelevante Vorteile von Enzalutamid gegenüber der ZVT beobachtet werden können. Die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den Datenschnittten und die Evidenz für die auch in der Langzeitbetrachtung relevanten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Docetaxel unterstreichen dabei die hohe Aussagesicherheit. Daher lässt sich für die Nutzenkategorie Sicherheit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen**	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n ableiten. Das Vorliegen sowohl eines Mortalitäts- als auch eines bedeutsamen Sicherheitsvorteils stellt dabei eine therapeutische Verbesserung von besonderer Versorgungsrelevanz dar.	
4. <u>Bedeutung des finalen Datenschnitts (28.05.2021) zum Gesamtüberleben in der Studie ARCHES (Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT) für die Nutzenbewertung von Enzalutamid im mHSPC</u> **a) Zentrale Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.05.2021** Nach der Einreichung des Nutzendossiers beim G-BA wurde am 28.05.2021 ein präspezifizierter Datenschnitt der Studie ARCHES durchgeführt (Verfügbarkeit der Rohdaten nach Datenbankschluss: 28.07.2021), der gemäß Studienprotokoll ereignissteuert nach dem Auftreten von 342 Todesfällen erfolgen sollte. Es handelt sich um den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben. Nach Erreichen des primären Endpunktes „radiographisches Progressionsfreies Überleben“ (rPFS) als Grundlage für den 1. Datenschnitt vom 14.10.2018 wurde die Studie ARCHES entblindet und in eine *Open-Label Extension* (OLE) überführt. Patienten aus dem Vergleichsarm (Placebo + ADT) wurde mit Inkrafttreten des entsprechenden Protokoll-Amendments (Version 4.0, 10.12.2018) unter bestimmten Voraussetzungen ein Wechsel auf Enzalutamid + ADT ermöglicht (29). Die Ergebnisse sind im Anhang zu dieser Stellungnahme ausführlich dargestellt (1).	Im Rahmen des Addendums A21-132 hat das IQWiG diese Daten für den indirekten Vergleich für das Gesamtüberleben, die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie die schweren unerwünschten Ereignisse (UE) bewertet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Daten herangezogen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT – Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“

Der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben der Studie ARCHES zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Enzalutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Placebo und ADT (HR: 0,62 (95 %-KI [0,50; 0,77]), p < 0,0001) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnis zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ der Studie ARCHES (Datenschnitt: 28.05.2021)

Enzalutamid + ADT		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
Studie ARCHES	**n/N (%)**	**Studie ARCHES**	**n/N (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Gesamtüberleben (OS)				
Patienten mit Ereignis	148/536 (27,6)	Patienten mit Ereignis	199/531 (37,5)	0,62 [0,50; 0,77] p < 0,0001

Quelle: (30)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben

Direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT – Endpunkte „Schwere (CTCAE ≥ Grad 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Im Datenschnitt vom 28.05.2021 der Studie ARCHES zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Placebo + ADT für die Endpunkte schwere (CTCAE ≥ Grad 3) (HR: 0,84 (95 %-KI [0,69; 1,03]), p = 0,0930) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR: 0,81 (95 %-KI [0,64, 1,01]), p = 0,0620) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse zur Sicherheit in der Studie ARCHES (Datenschnitt: 28.05.2021)

Enzalutamid + ADT		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
Studie ARCHES	**n/N (%)**	**Studie ARCHES**	**n/N (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Schwere (CTCAE ≥ Grad 3) unerwünschte Ereignisse				
Patienten mit Ereignis	221/534 (41,4)	Patienten mit Ereignis	184/530 (34,7)	0,84 [0,69; 1,03] p = 0,0930
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Patienten mit Ereignis	189/534 (35,4)	Patienten mit Ereignis	143/530 (27,0)	0,81 [0,64; 1,01] p = 0,0620

Quelle: (31, 32)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

<u>Relevante Patientenpopulation im Kontext des Anwendungsgebietes mHSPC</u>

In der Studie ARCHES wurden insgesamt 1.150 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (574 Patienten in die Enzalutamid-Gruppe und 576 Patienten in den

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Placebo + ADT-Arm). Analog zum Nutzendossier und der IQWiG-Nutzenbewertung wurde für diese Stellungnahme die Studienpopulation auf die mHSPC-Patienten mit bestätigter Metastasierung (durch unabhängiges, zentrales Review bei Screening) zu Studienbeginn eingeschränkt. Diese sogenannte modifizierte ITT-Population (mITT) umfasste 536 Patienten (Enzalutamid + ADT) vs. 531 Patienten (Placebo + ADT) bzw. 534 Patienten (Enzalutamid + ADT) vs. 530 Patienten (Placebo + ADT) in der modifizierten *Safety*-Population (m*Safety*). <u>Patientenfluss in der Studie ARCHES (Datenschnitt: 28.05.2021)</u> *Doppelblinde Phase* In der Interventionsgruppe unter Enzalutamid + ADT brachen insgesamt 189 Patienten (35,3 %) die Einnahme der Studienmedikation ab. In der Vergleichsgruppe waren es 286 Patienten (53,9 %). Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand darin, dass eine Krankheitsprogression einsetzte. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil an Patienten, die die Studienmedikation aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen hatten, höher als in der Enzalutamid + ADT-Gruppe (38,2 % versus 18,1 %). Bis zum Ende der doppelblinden Phase der Studie ARCHES behielten 347 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm (64,7 %) und 245 Patienten im Placebo + ADT-Arm (46,1 %) die Studienmedikation bei. Diese Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes und nachfolgender Einwilligung in die OLE eintreten. Der Patientenfluss in der verblindeten Phase der Studie ARCHES wird in Tabelle 6 dargestellt.	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Tabelle 6: Patientenfluss in der verblindeten Phase der Studie ARCHES

Behandlungsarm	**Enzalutamid + ADT (N = 536)**	**Placebo + ADT (N = 531)**
Behandlungsabbruch		
Ja, n (%)	189 (35,3)	286 (53,9)
Nein, n (%)	347 (64,7)	245 (46,1)
Für OLE verfügbar, n (%)	347 (64,7)	245 (46,1)
Keine Medikation, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)
Abbruchgründe		
UE, n (%)	36 (6,7)	22 (4,1)
Tod, n (%)	11 (2,1)	7 (1,3)
Lost to Follow-up, n (%)	0 (0,0)	3 (0,6)
Klinische Progression, n (%)	97 (18,1)	203 (38,2)
Protokollabweichung, n (%)	1 (0,2)	2 (0,4)
Rücknahme der Einwilligung, n (%)	34 (6,3)	35 (6,6)
Andere Gründe, n (%)	10 (1,9)	14 (2,6)

Quelle: (33)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OLE: Open-label-extension; UE: Unerwüschtes Ereignis

Open-label Extension

In die OLE traten 341 Patienten aus dem Enzalutamid + ADT- und 153 Patienten aus dem Placebo + ADT-Arm ein. Beide Behandlungsarme erhielten fortan Enzalutamid in Kombination mit ADT. Von diesen

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Patienten brachen 96 Patienten (28,2 %) im Enzalutamid + ADT-Arm und 36 Patienten (23,5 %) in der *Cross-over*-Gruppe die Therapie ab. Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand darin, dass eine Krankheitsprogression einsetzte. Dies betraf 16,7 % der Patienten im Enzalutamid + ADT Arm und 11,8 % der Patienten in der *Cross-over*-Gruppe (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Patientenfluss in der Open-label Extension der Studie ARCHES

Behandlungsarm	**Enzalutamid + ADT (N = 341)**	***Cross-over*** **Placebo + ADT (N = 153)**
Behandlungsabbruch		
Behandlungsabbruch, n (%)	96 (28,2)	36 (23,5)
Gründe		
UE, n (%)	16 (4,7)	6 (3,9)
Tod, n (%)	5 (1,5)	1 (0,7)
Klinische Progression, n (%)	57 (16,7)	18 (11,8)
Rücknahme der Einwilligung, n (%)	11 (3,2)	10 (6,5)
Andere Gründe, n (%)	7 (2,1)	1 (0,7)

Quelle: (33)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OLE: Open-label-extension; UE: Unerwüschtes Ereignis

Beobachtungszeiten zum Datenschnitt vom 28.05.2021

Die mediane Behandlungsdauer war im Enzalutamid + ADT-Arm (39,2 Monate) länger als im Placebo + ADT-Arm (13,8 Monate) (siehe Tabelle 8). Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

war mit 42,7 Monaten im Interventionsarm in etwa vergleichbar mit der medianen Beobachtungsdauer für den Kontrollarm (39,0 Monate). Die *Safety-Reporting-Period* betrug im Median 3,4 Jahre (Enzalutamid + ADT) bzw. 1,2 Jahre (Placebo + ADT).

Tabelle 8: Beobachtungszeiten in der relevanten Patientenpopulation der Studie ARCHES (Datenschnitt: 28.05.2021)

	Enzalutamid + ADT **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**	**Placebo + ADT** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**	***Cross-over*** **Placebo + ADT** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**
Behandlungsdauer – mITT-Population (Monate)	N = 532 39,2 31,5 (16,74) 0/58	N = 530 13,8 13,2 (6,13) 0/28	N = 153 24,0 21,0 (7,28) 0/28
Beobachtungsdauer Gesamtüberleben – mITT-Population (Monate)	N = 536 42,7 37,7 (13,62) 1/61	N = 531 39,0 33,0 (14,70) 0/61	N = 153 24,2 22,6 (5,52) 1/28

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

	Enzalutamid + ADT **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**	**Placebo + ADT** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**	***Cross-over*** **Placebo + ADT** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**
Safety Reporting Period – m*Safety*-Population (Jahre)	N = 534 3,4 2,7 (1,38) 0/5	N = 530 1,2 1,3 (0,60) 0/4	N = 153 2,0 1,7 (0,60) 0/2

Quelle: (34, 35)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; SD: Standardabweichung

b) Beurteilung des *Cross-overs* in ARCHES

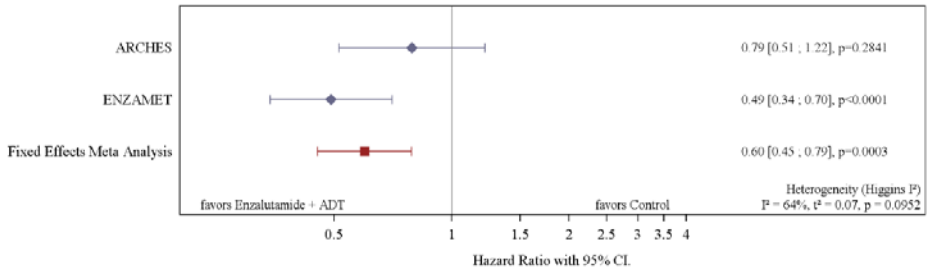
Nach Erreichen des primären Zielkriteriums „radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)“ erfolgte die Aufhebung der Verblindung der Studie ARCHES und Patienten aus dem Enzalutamid-Behandlungsarm konnten die noch laufende Behandlung während einer *Open-Label*-Periode fortführen. Zusätzlich konnten geeignete Patienten aus dem Placebo-Arm nach Ermessen des Prüfarztes in den unverblindeten Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. Insgesamt wechselten 153 der 531 (28,8%) der Patienten aus dem Vergleicharm (mITT Population) nach der Entblindung der Studie in den Enzalutamid-Arm.

Die Richtung einer möglichen Verzerrung besteht im vorliegenden Fall ausschließlich zuungunsten von Enzalutamid. Bei Korrektur für den *Cross-over* zeigen die unterschiedlichen Analysemethoden durchgehend einen

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Enzalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT, wobei sich das Effektausmaß durch die Korrekturmethoden gegenüber der Standardanalyse vergrößert. <u>Richtung einer möglichen Verzerrung durch *Cross-over*</u> <u>*Effekt vor Cross-over*</u> Eine Grundlage für die Beurteilung der möglichen Richtung einer Verzerrung durch *Cross-over* sind Informationen über den unverzerrten Effekt vor dem *Cross-over*. In dem Fall, dass die Prüfintervention einen Vorteil gegenüber der Kontrollintervention zeigt, führt die mITT-Analyse zu einer Unterschätzung des wahren Behandlungseffekts (36). Bei dem letzten verfügbaren Datenschnitt zum Gesamtüberleben (Datenschnitt: 14.10.2018), bei dem noch kein *Cross-over* stattgefunden hatte, zeigte sich bereits numerisch ein positiver Effekt von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT (HR: 0,79 (95 %-KI [0,51; 1,22]), p = 0,2841) auf das Gesamtüberleben (16). Der Effekt war aufgrund einer unzureichenden Anzahl an Ereignissen zum damaligen Zeitpunkt noch nicht statistisch signifikant. Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ARCHES (Datenschnitt: 14.10.2018) und ENZAMET (Datenschnitt: 28.02.2019) zeigt einen unverzerrten statistisch signifikanten Vorteil von Enzalutamid (HR: 0,60 (95 %-KI [0,45; 0,79]), p = 0,0003) (16) für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ (siehe Abbildung 4). Im Rahmen der Studie ENZAMET fand bei dem hier verwendeten Datenschnitt ebenfalls kein	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Cross-over statt. Darüber hinaus sind die Patientenpopulationen der Studien ARCHES und ENZAMET sehr ähnlich (16).  **Abbildung 4: Forest-Plot der Meta-Analyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ – Studien ARCHES (Datenschnitt: 14.10.2018) / ENZAMET** Quelle: (16) Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Richtung einer möglichen Verzerrung durch *Cross-over* aufgrund der unverzerrten Vorteile von Enzalutamid ohne *Cross-over* ausschließlich zuungunsten von Enzalutamid bestehen kann. <u>*Analyse zur Untersuchung der Richtung einer Änderung des Effekts bei Korrektur für das Cross-over*</u> Um für die Verzerrung zuungusten von Enzalutamid durch den *Cross-over* zu korrigieren, wurden verschiedene Korrekturverfahren angewandt: Naive Zensierung, IPCW und RPSFTM. Eine Beschreibung der verwendeten Modelle ist dem Anhang beigefügt (3). Wie Tabelle 9 zu entnehmen ist, zeigen die unterschiedlichen Analysemethoden	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

durchgehend statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben zugunsten einer Behandlung mit Enzalutamid, wobei sich das Effektausmaß des signifikanten Vorteils gegenüber der Analyse ohne *Cross-over*-Korrektur konsistent vergrößert.

Tabelle 9: Cross-over-Korrekturen für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus ARCHES (Datenschnitt 28.05.2021)

Studie ARCHES (Datenschnitt 28.05.2021)	**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
Gesamtüberleben (OS)	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
mITT-Analyse ohne *Cross-over*-Korrektur	0,62 [0,50; 0,77]; p < 0,0001
Cross-over-Korrektur „Naive Zensierung“	0,45 [0,36; 0,57]; p < 0,0001
Cross-over-Korrektur „IPCW-Methode”	0,53 [0,42; 0,67]; p < 0,0001
Cross-over-Korrektur „RPSFTM”	0,55 [0,43; 0,72]; p < 0,0001
Quelle: (37-39) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: *Hazard Ratio*; IPCW: *Inverse Probability Censoring Weighted;* KI: Konfidenzintervall; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; OS: Gesamtüberleben; RPSFTM: *Rank preserving structural failure time model*;	

Dem RPSFTM liegt die Annahme zugrunde, dass der Effekt einer Therapie unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ist (*Common Treatment Effect*). Diese Annahme wird durch den Wirkmechanismus von Enzalutamid gestützt, da die Inhibition des Androgendrezeptor-Signalweges das Tumorwachstum unabhängig vom Krankheitsstadium beeinflusst (40, 41). Weiterhin haben die randomisierten, kontrollierten Studien ENZAMET, PROSPER, PREVAIL und AFFIRM den Überlebensvorteil von Enzalutamid in diversen klinischen Stadien des Prostatakarzinoms belegt (42-45).

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zeit bis zur ersten Gabe von Enzalutamid beim Cross-over</u> Mit der Behandlung der Patienten mit Enzalutamid wurde zeitnah nach der Entscheidung zum *Cross-over* (Einschluss in die *Open-Label*-Periode) begonnen. Die mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel lag bei 3 Tagen (siehe Tabelle 10). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Dauer bis zur wirksameren Folgetherapie (Enzalutamid) beim *Cross-over* keinen Einfluss auf die Aussagerichtung der Verzerrung hat. *<u>Einfluss weiterer Folgetherapien nach dem Cross-over</u>* Nach dem *Cross-over* zu Enzalutamid wechselten nur 11 der betroffenen Patienten zu einer weiteren nachfolgenden antineoplastischen Therapie (siehe Tabelle 10). Mit 2,1 % aller in den Vergleichsarm randomisierten Patienten (mITT) handelt es sich hier um einen vernachlässigbar geringen Anteil ohne erwartbare Auswirkung auf den Effektschätzer im Gesamtüberleben. Es kann daher bei der Beurteilung der Richtung einer potenziellen Verzerrung von einem vereinfachten Szenario ohne weitere Folgetherapien nach der Enzalutamid-Gabe im Vergleichsarm ausgegangen werden. Somit besteht aufgrund des *Cross-overs* eine potenzielle Verzerrung höchstens zuungunsten von Enzalutamid, da die Patienten vom Placebo-Arm zu einer lebensverlängernden Therapie (Enzalutamid) wechseln.	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

<u>Weitere Angaben zum Cross-over</u>

Entsprechend dem IQWiG-Arbeitspapier zum Thema „Treatment Switching in onkologischen Studien“ (36) werden für die Korrekturanalysen hinsichtlich des Cross-overs die in Tabelle 10 dargestellten ergänzenden Angaben bereitgestellt.

Tabelle 10: Angaben zum Cross-over in der Studie ARCHES

<table>
<tr><td>Anzahl der Patienten, die die Behandlung wechseln</td><td>28,8 % aller Patienten im Vergleichsarm (mITT)</td></tr>
<tr><td>Zeit bis zum Behandlungswechsel in Tagen (Cross-over zu Enzalutamid)</td><td>Median (Q1; Q3): 3,0 (1,0; 10,0)
Mean (SD): 11,6 (59,27)</td></tr>
<tr><td>Gründe für den Behandlungswechsel (Cross-over zu Enzalutamid)</td><td>Nach Erreichen des primären Zielkriteriums „radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)“ erfolgte die Aufhebung der Verblindung der Studie ARCHES und geeignete Patienten aus dem Enzalutamid-Behandlungsarm konnten die Behandlung während einer Open-Label-Periode fortführen. Hierzu wurde es geeigneten Patienten aus dem Placebo-Arm ermöglicht, in den Enzalutamid-Arm zu wechseln.</td></tr>
<tr><td>Art, Anzahl und Dauer der Folgetherapien</td><td>Nach dem Cross-over zu Enzalutamid kam es nur bei 11 Patienten (2 % der in den Vergleichsarm randomisierten Patienten – mITT) zu einem Wechsel der antineoplastischen Therapie. Hier handelt es sich um vernachlässigbar wenige Patienten, so dass die Folgetherapien keine Auswirkung auf den Effekt haben.</td></tr>
</table>

</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<table><tr><td>Beschreibung des Mechanismus, der zum Behandlungswechsel führt (z. B. Progression der Erkrankung), unter Berücksichtigung möglichst aller zeitabhängigen Variablen, die sowohl den Behandlungswechsel als auch das Gesamtüberleben beeinflussen</td><td>Patienten, die zum Zeitpunkt des möglichen *Cross-overs* noch keine Krankheitsprogression erfahren hatten und weiterhin Placebo erhielten, oder trotz einer Krankheitsprogression die Studienmedikation (Placebo + ADT) weiterhin erhalten hatten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes aus dem Placebo-Arm in den unverblindeten Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.</td></tr><tr><td>Diskussion von Faktoren, die das Verzerrungspotenzial und die Präzision der beobachteten Effekte beeinflussen können</td><td>Der *Cross-over* der Patienten aus dem Placebo-Arm in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann nur zu einer Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid führen. Es wurden keine sonstigen Faktoren identifiziert, die die Richtung der Verzerrung beeinflussen.</td></tr><tr><td>Ausführliche, nachvollziehbare Beschreibung der statistischen Analysen, soweit es sich nicht um Standardverfahren handelt; idealerweise werden die zur Analyse verwendeten Quellcodes und Programme mit den Daten zur Verfügung gestellt</td><td>Die ausführliche Beschreibung der verwendeten Modelle zur *Cross-over*-Korrektur und der Quellcode sind als Volltext beigefügt (46).</td></tr><tr><td colspan="2">Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; mITT: *Modified Intention-to-Treat*; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; SD: Standardabweichung</td></tr></table>	
5. Zusammenfassung der Aussagen Auf Basis des 2. Datenschnitts der Studie ARCHES zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben von Enzalutamid + ADT gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n bei Patienten mit mHSPC. Bei Korrektur für den *Cross-over* im finalen Datenschnitt von ARCHES verbessert sich das Ergebnis im indirekten Vergleich auf Grundlage aller angewendeten Methoden konsistent und bestätigt damit	Gesamtbewertung / Fazit: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien ARCHES (Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den eindeutigen und vom Ausmaß her erheblichen Mortalitätsvorteil von Enzalutamid gegenüber Docetaxel. Die Ähnlichkeitsannahme als Voraussetzung für den adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE und CHAARTED ist als erfüllt zu betrachten. Sowohl die wissenschaftliche Evidenz als auch die hohe Homogenität der paarweisen Vergleiche sprechen gegen einen Ausschluss der Studien ENZAMET und CHAARTED aufgrund der begleitenden Gabe von NSAA zusätzlich zu ADT als Brückenkomparator. Somit ist für die Nutzenbewertung von Enzalutamid die relevante Evidenz aller vier Studien im indirekten Vergleich zu berücksichtigen. Der Vorteil im Gesamtüberleben wird jedoch auch in der vom IQWiG empfohlenen Betrachtung basierend auf dem indirekten Vergleich der Interventions- und Vergleichsarme von ARCHES vs. STAMPEDE bestätigt. Zusätzlich zum Mortalitätsvorteil liegt für Enzalutamid gegenüber Docetaxel eine außergewöhnliche Überlegenheit im Bereich der Sicherheit vor. Die Analysen der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen auf Basis beider Datenschnitte aus ARCHES einheitlich sehr große Effektunterschiede im indirekten Vergleich. Zudem hat eine von Astellas durchgeführte Analyse den Vorteil von Enzalutamid hinsichtlich der SUE auch in einer langfristigen Betrachtung bestätigt. Wie im Dossier dargelegt, ist die Vermeidung der schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen von Docetaxel von besonderer Bedeutung für die zu Erkrankungsbeginn meist asymptomatischen mHSPC-Patienten, insbesondere da diese auch nach Ende der Therapie langfristig bestehen bleiben. Die anhand der Evidenz gezeigte Kombination aus einem Wirksamkeits- und einem Sicherheitsvorteil, denen keinerlei Nachteile	und STAMPEDE (Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT) über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT. Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten finalen Daten der Studie ARCHES wurden vom IQWiG im Addendum bewertet und hier herangezogen. Da die Ergebnisse der Studie STAMPEDE ein niedriges Verzerrungspotenzial und die der Studie ARCHES ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt. Es kann keine Aussage mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich vor. So wurden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wird nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen. In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegenüberstehen, stellt eine umfangreiche therapeutische Verbesserung von hoher Relevanz für die Versorgung der mHSPC-Patienten in Deutschland dar. Insgesamt ergibt sich daher ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Enzalutamid + ADT gegenüber der ZVT Docetaxel + ADT ± Predniso(lo)n bei Patienten mit mHSPC.	Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt kein Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden. In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + Prednisolon + ADT in der Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma GmbH. Analysen zur Stellungnahme - Darstellung der Ergebnisse unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes vom 28.05.2021 der Studie ARCHES. Stand: 22.09.2021. 2021.

2. Astellas Pharma. Forest-Plot zum indirekten Vergleich (ARCHES/ENZAMET vs. STAMPEDE [M1]/CHAARTED) zum Endpunkt Gesamtüberleben unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 20.08.2021. 2021.

3. Astellas Pharma. Documentation of statistical methods. Adjustment of Treatment Crossover on Overall Survival. Stand: 21.09.2021. 2021.

4. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES/ENZAMET vs. STAMPEDE [M1]/CHAARTED) zum Endpunkt Gesamtüberleben unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 13.08.2021. 2021.

5. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES/ENZAMET vs. STAMPEDE [M1]/CHAARTED) zum Endpunkt Gesamtüberleben (naive Zensierung) unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 13.08.2021. 2021.

6. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES/ENZAMET vs. STAMPEDE [M1]/CHAARTED) zum Endpunkt Gesamtüberleben (IPCW) unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 26.08.2021. 2021.

7. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES/ENZAMET vs. STAMPEDE [M1]/CHAARTED) zum Endpunkt Gesamtüberleben (RPSFTM) unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 08.09.2021. 2021.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1194. Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-77. [online]. Stand: 30.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid-D-691.pdf [Zugriff: 01.09.2021]. 2021.

9. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Enzalutamid (Xtandi™). Modul 3B - Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom und niedriger Tumorlast. [online]. Stand: 27.05.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4773/2021_05_27_Modul3B_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 12.09.2021]. 2021.

10. AbZ-Pharma GmbH. Bicalutamid AbZ 50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2020. URL: www.gelbe-liste.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.

11. STADAPHARM GmbH. FLUTA-cell® 250 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2020. URL: https://www.lauer-fischer.de [Zugriff: 20.09.2021]. 2020.

12. Grimm, M.-O., Wirth, M., Böhmer, D., Bolenz, C., Fröhner, M. et al. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.0 – Mai 2021. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.0.pdf [Zugriff: 19.05.2021]. 2021.

13. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. The Lancet 2000; 355(9214): 1491-1498.

14. IQVIA. Patient share in Germany. All mHSPC. Stand: 2020. 2020.

15. Goebell, P., Shah, R., Raina, R., Rege, S., Chen, S. L. 623P - Real-world treatment patterns in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) patients in the US, Germany, France, China and Japan (inkl. Poster). [online]. Stand: 16.09.2021. URL: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/real-world-treatment-patterns-in-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mhspc-patients-in-the-us-germany-france-china-and-japan [Zugriff: 20.09.2021]. 2021.

16. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Enzalutamid (Xtandi™). Modul 4A - Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom [online]. Stand: 27.05.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4774/2021_05_27_Modul4A_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 12.09.2021]. 2021.

17. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES vs. STAMPEDE [M1]) zum Endpunkt Gesamtüberleben unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 17.09.2021. 2021.

18. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES vs. STAMPEDE [M1]) zum Endpunkt Gesamtüberleben (RPSFTM) unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 08.09.2021. 2021.

19. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES vs. STAMPEDE [M1]) zum Endpunkt Gesamtüberleben (naive Zensierung) unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 07.09.2021. 2021.

20. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES vs. STAMPEDE [M1]) zum Endpunkt Gesamtüberleben (IPCW) unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 07.09.2021. 2021.

21. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES vs. STAMPEDE [M1]) zum Endpunkt Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 14.09.2021. 2021.

22. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES vs. STAMPEDE [M1]) zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 14.09.2021. 2021.

23. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum indirekten Vergleich (ARCHES/ENZAMET vs. STAMPEDE [M1]/CHAARTED) zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter

Berücksichtigung des 2. Datenschnittes der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 14.09.2021. 2021.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 919. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-20 [online]. Stand: 28.05.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3561/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.

25. Beijers, A., Mols, F., Dercksen, W., Driessen, C., Vreugdenhil, G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and impact on quality of life 6 months after treatment with chemotherapy. J Community Support Oncol 2014; 12(11): 401-6.

26. Cioroiu, C., Weimer, L. H. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep 2017; 17(6): 47.

27. Eckhoff, L., Knoop, A., Jensen, M. B., Ewertz, M. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2015; 51(3): 292-300.

28. Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J. et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Int J Mol Sci 2019; 20(6).

29. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Protocol: ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Version 4.0 Incorporating Substantial Amendment 3. Stand: 10.12.2018. 2018.

30. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 13.08.2021. 2021.

31. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum Endpunkt Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 14.09.2021. 2021.

32. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 14.09.2021. 2021.

33. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zur Patientenverteilung inkl. der Cross-over-Patienten zum 2. Datenschnitt der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 15.09.2021. 2021.

34. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens zum 2. Datenschnitt der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 27.08.2021. 2021.

35. Astellas Pharma. Deskriptive Angaben zur Beobachtungsdauer der Sicherheitsperiode zum 2. Datenschnitt der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 27.08.2021. 2021.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 678. Treatment Switching in onkologischen Studien - Arbeitspapier. Auftrag: GA14-04.

[online]. Stand: 30.10.2018. URL: https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf [Zugriff: 17.09.2021]. 2018.

37. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben (naive Zensierung) zum 2. Datenschnitt der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 13.08.2021. 2021.

38. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben (RPSFTM) zum 2. Datenschnitt der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 08.09.2021. 2021.

39. Astellas Pharma. Post hoc Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben (IPCW) zum 2. Datenschnitt der Studie ARCHES in der Patientenpopulation mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn. Stand: 13.09.2021. 2021.

40. Scher, H. I., Beer, T. M., Higano, C. S., Anand, A., Taplin, M. E. et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. Lancet 2010; 375(9724): 1437-1446.

41. Tran, C., Ouk, S., Clegg, N. J., Chen, Y., Watson, P. A. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science 2009; 324(5928): 787-790.

42. Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2019; 381(2): 121-131.

43. Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., Loriot, Y., Sternberg, C. N. et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. New England Journal of Medicine 2014; 371(5): 424-433.

44. Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M. E., Sternberg, C. N. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. New Engl. J. Med. 2012; 367(13): 1187-1197.

45. Sternberg, C. N., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D., De Giorgi, U. et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2020; 382(23): 2197-2206.

46. Astellas Pharma. POST HOC ANALYSIS. Description of SAS programmes. Stand: 21.09.2021. 2021.

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	22. September 2021
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Prostatakarzinom), Nr. 1194, A21-77, Version 1.0, Stand: 30.08.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Arzneimittel</u> Enzalutamid ist ein Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, der mehrere Schritte in diesem Signalweg blockiert. Enzalutamid hemmt kompetitiv die Androgenbindung an Androgenrezeptoren und unterbindet infolgedessen die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus sowie die Bindung an die DNA, auch bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind. Enzalutamid wurde am 21.06.2013 initial für die Indikation „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC (castration-resistant prostate cancer), deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“, zugelassen. Nach mehreren Zulassungserweiterungen steht Enzalutamid seit 30.04.2021 auch in der Indikation „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (ADT)“ zur Verfügung (1). Für dieses Anwendungsgebiet liegt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eine Dossierbewertung des IQWiG vor.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung, S. 3, Tab. 2, S. 10, Tab. 4</td><td>
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enzalutamid
<table>
<tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr>
<tr><td>zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom in Kombination mit einer ADT</td><td>• nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-/WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %): konventionelle ADT[b] in Kombination mit Docetaxel[c] mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
oder[d]
• nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</td></tr>
<tr><td colspan="2">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. 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.
c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.
d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation ZVTs dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon + ADT sowie Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + ADT alternative ZVTs dar („oder-Verknüpfung“).</td></tr>
</table>
</td><td>
Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)

oder

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

Mit der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid als eine weitere, gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt. Hiermit wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.
</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung, S. 4	ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: Weltgesundheitsorganisation-Performance Status. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht von der durch den G-BA festgesetzten ZVT ab, indem er für beide Patientenpopulationen jeweils die Kombination der ADT mit nicht steroidalen Antiandrogenen (NSAA) – im Sinne einer maximalen Androgenblockade (MAB) – von der ZVT umfasst sieht. Zusätzlich erweitert der pU die ZVT um die Option einer alleinigen konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast. Das IQWiG sieht diese Erweiterungen der ZVT als nicht sachgerecht an. **Bewertung der AkdÄ** Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien (2). Durch das Fehlen eines direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT ist eine Bewertung nur eingeschränkt möglich. Es liegen keine Daten vor, die hinsichtlich OS eine zuverlässige Bewertung von Enzalutamid gegenüber Docetaxel/Prednison ermöglichen. Zur Bewertung der Verträglichkeit zieht das IQWIG einen indirekten Vergleich von Enzalutamid mit Docetaxel heran.	
IQWiG Dossier-bewertung, S. 13	**<u>Studienpool und Studiendesign</u>** Der pU legte sowohl einen direkten als auch einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Enzalutamid + ADT vor. Der Studienpool des pU umfasste folgende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs):	Der direkte Vergleich mit der Studie ENZAMET wurde in der Dossierbewertung des IQWIG nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Therapie ab, indem er die

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung, S. 13-14	• direkter Vergleich o Studie ENZAMET: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT • indirekter Vergleich o Intervention: - Studie ARCHES: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT - Studie ENZAMET: Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT o Vergleichstherapie: - Studie CHAARTED: Docetaxel + ADT ± NSAA vs. ADT ± NSAA - Studie STAMPEDE: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT. Nach Auffassung des IQWiG sind die vom pU sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich vorgelegten Studien ENZAMET bzw. CHAARTED für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid nicht geeignet. Dies begründet das IQWiG zum einen in der fehlenden Umsetzung der ZVT (Kombination der ADT mit NSAA) und zum anderen in der unzureichenden Ähnlichkeit des Brückenkomparators (ADT allein vs. ADT + NSAA). **Direkter Vergleich** <u>Studie ENZAMET</u> (Enzalutamid + ADT) Die Studie ENZAMET ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der Enzalutamid + ADT (n = 563) mit NSAA	Kombination der ADT mit NSAA von der zweckmäßigen Vergleichs¬therapie als umfasst ansieht. Für den indirekten Vergleich mit dieser Studie wird der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT + NSAA als nicht hinreichend ähnlich angesehen. Die Studie wird darum in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Die Studie CHAARTED wurde in der Dossierbewertung des IQWIG ebenfalls nicht herangezogen, da zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (Kombination der ADT mit NSAA) und zum anderen der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT + NSAA nicht hinreichend ähnlich ist. Die Studie wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Für den indirekten Vergleich mit den Studien ARCHES und STAMPEDE bestehen Unterschiede hinsichtlich der Studien- und Patientencharakteristika. Im Hinblick auf das Studiendesign handelt es sich bei der Studie ARCHES um eine doppelt verblindete Studie, während die Studie STAMPEDE unverblindet ist. Ferner weichen die Studien in Bezug auf die Rekrutierungs¬zeiträume und somit auch auf die potentielle Verfügbarkeit von Begleit- und Folgetherapien voneinander ab. Die Studie STAMPEDE wurde bereits im Oktober 2005 und die Studie ARCHES im Jahr 2016 begonnen, wodurch erst im Verlauf der Studie STAMPEDE Denosumab als Begleitmedikation und Enzalutamid oder Abirateronacetat als Folgetherapien verfügbar wurden. Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die in der Studie ARCHES erlaubte Vorbehandlung mit ADT, die über 90 % der Studienteilnehmer erhalten haben. Im Gegensatz zur Studie

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid) + ADT (n = 562) bei Patienten mit mHSPC verglichen wurde. In beiden Studienarmen war eine begleitende Behandlung mit Docetaxel über maximal sechs Zyklen gestattet. Ob eine solche begleitende Behandlung mit Docetaxel geplant war, musste vor Randomisierung festgelegt werden. Eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon war nicht vorgesehen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem Prostatakarzinom oder einer metastasierten Erkrankung des Prostatakarzinoms mit ansteigender Konzentration der prostataspezifisches Antigen(PSA)-Serumkonzentration. Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)-PS ≤ 2 und Metastasen entsprechend der RECIST 1.1-Kriterien aufweisen. Primärer Endpunkt war das OS, weitere Endpunkte sind progressionsfreies Überleben (PFS), Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, sowie unerwünschte Ereignisse (UE) (3). Für den direkten Vergleich von Enzalutamid zieht der pU jeweils eine Teilpopulation pro Behandlungsarm heran. Im Enzalutamid + ADT-Arm beschränkt er die Population auf diejenigen Patienten, die keine Docetaxel-Behandlung erhielten (n = 309) und schließt in den Vergleichsarm ausschließlich diejenigen Patienten ein, die zusätzlich zu NSAA + ADT eine Docetaxel-Behandlung erhalten hatten (n = 171). Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation als eine Option der ZVT die konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel festgelegt. Explizit nicht von der ADT umfasst ist hierbei die Kombination mit	STAMPEDE war in der Studie ARCHES auch eine Vorbehandlung mit Docetaxel erlaubt. In der Gesamtschau führen die beschriebenen Unterschiede jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird. Für die vorliegende Bewertung wird somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher et al. auf Basis der Studien ARCHES und STAMPEDE herangezogen. Die Interventionsseite bildet die Studie ARCHES mit Enzalutamid + ADT, die Vergleichsseite bildet die Studie STAMPEDE mit Docetaxel + Prednisolon + ADT. Als Brückenkomparator fungiert Placebo + ADT bzw. ADT.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung, S.14	NSAA. Die im Vergleichsarm der Studie ENZAMET eingesetzte Therapie mit NSAA + ADT bildet somit nicht die vom G-BA festgelegte ZVT ab. Die Studie ENZAMET ist somit für das IQWiG nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Bewertung der AkdÄ Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. **Indirekter Vergleich** Studie ENZAMET (Enzalutamid + ADT) Der pU schließt die Studie ENZAMET auch im indirekten Vergleich aufseiten der Intervention ein, der Vergleichsarm (ADT + NSAA) stellt den Brückenkomparator dar. Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Studie ENZAMET vom IQWiG nicht für den indirekten Vergleich herangezogen. Bewertung der AkdÄ Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu. Studie CHAARTED (Docetaxel + ADT) Die Studie CHAARTED (4-7) ist eine offene RCT zum Vergleich von Docetaxel + ADT (n = 397) mit einer Behandlung mit ADT bei Patienten mit mHSPC (n = 393). Eine zusätzliche Kombination der konventionellen ADT mit NSAA (z. B. Bicalutamid oder Flutamid) im Sinne einer MAB war erlaubt. Eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon war in der Studie nicht vorgesehen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit pathologisch bestätigtem Prostatakarzinom oder einer Diagnose des	
IQWiG Dossier-bewertung, S. 14		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prostatakarzinoms über einen erhöhten PSA-Spiegel, Patienten mit radiologischer Evidenz für Fernmetastasen und einem ECOG-PS von ≤ 2. Als primärer Endpunkt war OS definiert. Weitere Endpunkte waren die Zeit bis zur klinischen Progression, Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom, Morbidität sowie die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE. In der Studie CHAARTED war in beiden Studienarmen eine Behandlung mit einer Kombination der konventionellen ADT mit NSAA im Sinne einer MAB möglich und wurde bei rund 42 % der Patienten eingesetzt (4). Dies entspricht nach Auffassung des IQWiG nicht der vom G-BA festgesetzten ZVT. Die in der Studie CHAARTED eingesetzte Therapie bildet für einen relevanten Teil der Studienpopulation nicht die ZVT ab. Subgruppenanalysen für die Teilpopulation, die keine MAB erhalten haben, liegen nicht vor. Die Studie CHAARTED wird abweichend vom Vorgehen des pU nicht in die Bewertung des IQWiG eingeschlossen. Für den indirekten Vergleich werden vom IQWiG nur die Studien ARCHES und STAMPEDE zur Bewertung von Enzalutamid + ADT herangezogen. <u>Bewertung der AkdÄ</u> Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu. <u>Studie ARCHES</u> (Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT) Die Studie ARCHES (8-10) ist eine doppelblinde, multizentrische RCT, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT (n = 574) mit einer	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung, S. 18, Tab. 6, S. 22–23	Behandlung mit Placebo in Kombination mit ADT (n = 576) verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit mHSPC. Die Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1 haben. Patienten mit Hirn- oder leptomeningealen Metastasen waren ausgeschlossen. Primärer Endpunkt ist das radiografische PFS. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind das OS, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU nur eine Teilpopulation der Patienten vor, die ausschließlich Patienten mit bestätigter Metastasierung basierend auf einem unabhängigen zentralen Review bei Studienbeginn einschließt. Diese umfasst mit 536 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 531 Patienten im Placebo + ADT-Arm 93 % der in die Studie ARCHES eingeschlossenen Gesamtpopulation. Alle Patienten in der relevanten Teilpopulation weisen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf. Insgesamt bildet die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie ARCHES die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung hinreichend ab und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. <u>Bewertung der AkdÄ</u> Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu. <u>Studie STAMPEDE</u> (Docetaxel + Prednisolon + ADT) Bei der Studie STAMPEDE (11-17) handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemischer	
IQWiG Dossier-bewertung, S. 19, Tab. 6		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wirkstoffe (insgesamt zwölf Arme) bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom. In die Studie STAMPEDE wurden erwachsene Männer mit hormonsensitiven Prostatakarzinom eingeschlossen, für die eine langfristige Behandlung mit ADT geplant war, und deren Krankheitsbild einer der drei folgenden Kriterien entsprach: 1) neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten 2) neu diagnostiziert mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten 3) rezidivierte lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und/oder Operation vorbehandelt ist. Ausgeschlossen waren Patienten mit Hirnmetastasen. Primärer Endpunkt für die in der vorliegenden Bewertung relevanten Studienarme der Studie STAMPEDE ist das OS. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß der Zulassung von Enzalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant. Der pU legt eine Teilpopulation der Studie STAMPEDE vor, die ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen einschließt. Diese	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	umfasst insgesamt 1086 Patienten, 362 Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm und 724 Patienten im ADT-Arm. Der überwiegende Anteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation weist einen WHO-PS von 0 auf (75 % bzw. 72 %). Für die restlichen Patienten ist ein WHO-PS von 1 bis 2 angegeben, womit nicht alle dieser Patienten Bestandteil der relevanten Teilpopulation wären. Unter der Annahme, dass die restlichen Patienten nicht gänzlich einem WHO-PS 2 zuzuordnen sind, bildet die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie STAMPEDE die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung hinreichend ab und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Ein Großteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation hatte bereits bis zum vorliegenden Datenschnitt eine systemische Folgetherapie erhalten (Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm: 68 %, ADT-Arm: 80 %). Es geht jedoch aus den vorliegenden Angaben nicht hervor, ob sich die Angabe zur Folgetherapie nur auf Therapien des Prostatakarzinoms oder auch Begleittherapien wie z. B. Bisphosphonate beziehen. Mit Ausnahme des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse in der Studie STAMPEDE sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (sofern Angaben dazu vorliegen) in den beiden Studien ARCHES und STAMPEDE systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (für Nebenwirkungen zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	machen zu können, wäre es nach Auffassung des IQWiG hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. In der Gesamtschau zeigen sich zwischen den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika, von denen jedoch keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT grundsätzlich infrage stellt. Die beschriebenen Unsicherheiten wurden vom IQWiG bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt. Bewertung der AkdÄ Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.	

IQWiG Dossier-bewertung, S. 35	**Endpunkte**
	
	In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:
	
	• Mortalität
	  o Gesamtüberleben
	• Morbidität
	  o symptomatische skelettale Ereignisse
	  o Symptomatik
		Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.
		
		Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien ARCHES (Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT) und STAMPEDE (Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT) über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung, S. 39–41, Tab. 14	o Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]) • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen o schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) o schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) o Abbruch wegen UE o gegebenenfalls weitere spezifische UE. **<u>Ergebnisse indirekter Vergleich</u>** **Mortalität** <u>Gesamtüberleben</u> Für den Endpunkt OS zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enzalutamid + ADT und Docetaxel + Prednisolon + ADT. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. **Bewertung der AkdÄ** Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.	Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten finalen Daten der Studie ARCHES wurden vom IQWiG im Addendum bewertet und hier herangezogen. Da die Ergebnisse der Studie STAMPEDE ein niedriges Verzerrungspotenzial und die der Studie ARCHES ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt. Es kann keine Aussage mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich vor. So wurden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wird nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen. In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Morbidität <u>symptomatische skelettale Ereignisse</u> Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse ist keine ausreichende Ähnlichkeit der Studien gewährleistet, sodass die vorliegenden Daten nicht verwertbar sind und ein indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden kann. <u>Symptomatik</u> Für den Endpunkt Symptomatik wurden in den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der Morbidität eingesetzt. Es liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. <u>Gesundheitszustand</u> Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. **Bewertung der AkdÄ** Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu.	ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt kein Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise unterschiedliche Instrumente zur Erhebung eingesetzt. Es liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. **Bewertung der AkdÄ** Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. **Nebenwirkungen** Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für die Endpunkte zu Nebenwirkungen nicht erfüllt ist, wurde keine Auswahl von spezifischen UE vorgenommen. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u> Der adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt SUE zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT. Das Ausmaß des Effekts lässt sich wegen des hohen Verzerrungspotenzials beider Studien, die in den indirekten Vergleich eingehen, allerdings nicht quantifizieren. Bewertung der AkdÄ Die AkdÄ sieht wie das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT. Schwere UE Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt in den Studien ARCHES und STAMPEDE ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Damit ist für das IQWiG eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher. Das IQWiG sieht daher für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Bewertung der AkdÄ Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. Abbruch wegen UE Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen für das IQWiG keine Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. <u>Bewertung der AkdÄ</u> Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.	
IQWiG Dossier-bewertung, S. 45–47, Tab. 15, 16	**<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Insgesamt zeigt sich für das IQWiG ein positiver Effekt für Enzalutamid + ADT nur in der Kategorie Nebenwirkungen. Dem Vorteil für den Endpunkt SUE steht kein Nachteil gegenüber. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte Abbruch wegen UE und für spezifische UE liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. Zusammenfassend sieht das IQWiG für Patienten mit mHSPC und einem guten Allgemeinzustand einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enzalutamid in Kombination mit ADT gegenüber der ZVT Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon in Kombination mit ADT. **Bewertung der AkdÄ** Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.	In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + Prednisolon + ADT in der Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms nicht belegt ist.
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ sieht für Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC in Kombination mit einer ADT gegenüber der ZVT Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon in	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination mit ADT einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma Europe B.V.: Fachinformation "Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten". Stand: April 2021.

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Prostatakarzinom: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatatkarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.1.pdf (letzter Zugriff: 16. September 2021). AWMF-Register-Nummer: 043/022OL. Langversion 6.1, Stand: Juli 2021.

3. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381: 121-131.

4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015; 373: 737-746.

5. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ et al.: Quality of life during treatment with chemohormonal therapy: analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 1088-1095.

6. 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: 1080-1087.

7. Abdel-Rahman O, Cheung WY: Impact of prior local treatment on the outcomes of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: secondary analysis of a randomized controlled trial. Clin Genitourin Cancer 2018; 16: 466-472.

8. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ et al.: Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses. J Urol 2021; 205: 1361-1371.

9. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U et al.: Effect of enzalutamide plus androgen deprivation therapy on health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: an analysis of the ARCHES randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Eur Urol 2020; 78: 603-614.

10. 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: 2974-2986.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 954 Apalutamid (Prostatakarzinom) - Addendum zum Auftrag A20-20; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A20-62 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a20-62_apalutamid_addendum-zum-auftrag-a20-20_v1-0.pdf (letzter Zugriff: 8. September 2021). Köln, 6. August 2020.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 919 Apalutamid (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A20-20 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a20-20_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (letzter Zugriff: 8. September 2021). Köln, 28. Mai 2020.

13. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/#dossier. Stand: 24.02.2020, letzter Zugriff: 8. September 2021.

14. MRC Clinical Trials Unit at UCL. STAMPEDE; Systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy; a multi-arm multi-stage randomised controlled trial; protocol version 8.0: http://www.stampedetrial.org/media/1079/mrcctu-stampede-protocol-v80_superseded.pdf. Stand: 2. September 2011, letzter Zugriff: 8. September 2021.

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

16. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC et al.: Corrigendum to 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: 1992-2003). Ann Oncol 2020; 31: 442.

17. 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: 1992-2003.

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. September 2021
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Xtandi®) **Vorgangsnummer 2021-06-01-D-691** Astellas Pharma GmbH
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 1. September 2021 wurde die Nutzenbewertung zu Enzalutamid im Anwendungsgebiet metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt den Wirkstoff Ipatasertib zur Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (2). Roche nimmt folgend Stellung zur Bewertung des indirekten Vergleichs gegenüber Docetaxel im Nutzendossier für Enzalutamid. Im gegenständlichen Verfahren (Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie [ADT]) wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten pivotalen Studien ARCHES (3, 4) sowie ENZAMET (5) aufgrund unterschiedlicher Auffassungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht berücksichtigt. Aufgrund des signifikanten Überlebensvorteils, der für Docetaxel in den Studien CHAARTED (6) gegenüber einer ADT plus einem nicht-steroidalen Antiandrogen (NSAA) und STAMPEDE (7) gegenüber der alleinigen ADT gezeigt wurde, wurde die Kombination von Docetaxel mit ADT vom G-BA als Vergleichstherapie festgestellt. Daher wurde die direkt vergleichende Evidenz aus den Studien ARCHES – Enzalutamid plus ADT vs. ADT – (3, 4) sowie ENZAMET – Enzalutamid plus ADT plus NSAA vs. ADT plus NSAA – (5) vom IQWiG nicht berücksichtigt. Inwieweit diese Nichtberücksichtigung von Evidenz, die international als sehr relevant angesehen wird (8) gerechtfertigt ist, ist nicht Gegenstand dieser Stellungnahme, es soll vielmehr auf Kriterien eingegangen	Der direkte Vergleich mit der Studie ENZAMET wurde in der Dossierbewertung des IQWIG nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Therapie ab, indem er die Kombination der ADT mit NSAA von der zweckmäßigen Vergleichs¬therapie als umfasst ansieht. Für den indirekten Vergleich mit dieser Studie wird der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT + NSAA als nicht hinreichend ähnlich angesehen. Die Studie wird darum in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Die Studie CHAARTED wurde in der Dossierbewertung des IQWIG ebenfalls nicht herangezogen, da zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (Kombination der ADT mit NSAA) und zum anderen der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT + NSAA nicht hinreichend ähnlich ist. Die Studie wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Für den indirekten Vergleich mit den Studien ARCHES und STAMPEDE bestehen Unterschiede hinsichtlich der Studien- und Patientencharakteristika. Im Hinblick auf das Studiendesign handelt es sich bei der Studie ARCHES um eine doppelt verblindete Studie, während die Studie STAMPEDE unverblindet ist. Ferner weichen die Studien in Bezug auf die Rekrutierungs¬zeiträume und somit auch auf die potentielle Verfügbarkeit von Begleit- und Folgetherapien voneinander ab. Die Studie STAMPEDE wurde bereits im Oktober 2005 und die Studie ARCHES im Jahr 2016 begonnen, wodurch erst im Verlauf der Studie STAMPEDE Denosumab als Begleitmedikation und Enzalutamid oder Abirateronacetat als Folgetherapien verfügbar wurden. Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die in der Studie ARCHES erlaubte

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden, nach denen Ergebnisse eines indirekten Vergleich bei der Nutzenbewertung berücksichtigt oder nicht berücksichtigt werden. Das onkologische Therapieumfeld weist in den letzten Jahren – nicht nur, aber besonders auch beim Prostatakarzinom – einen raschen Wandel mit vielen Innovationen auf, insofern ist die Obsoleszenz von Vergleichstherapien, die bei Planung und Start der Phase III-Studien noch den etablierten Standard darstellten, keineswegs überraschend. Um solche Phase III-Studien mit „falschem“ Komparator dennoch in der Nutzenbewertung abbilden zu können, bietet der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher (9) die beste methodische Grundlage. Diese Methode ist in der Literatur sehr weit verbreitet und auch nach dem IQWiG-Methodenpapier das Verfahren der Wahl in dieser Situation (10). Es ist aus Sicht von Roche zu begrüßen, dass Ergebnisse von indirekten Vergleichen in der frühen Nutzenbewertung zunehmend berücksichtigt werden (wie z. B. aktuell im Beschluss zu Nivolumab beim malignen Melanom (11)). Ebenfalls begrüßt Roche die Tatsache, dass auch das IQWiG im vorliegenden Verfahren einen Zusatznutzen anerkennt; es ist allerdings aus Sicht von Roche zu kritisieren, dass das IQWiG hier für einen *adjustierten* indirekten Vergleich die Kriterien nach Glasziou (12) für einen „dramatischen Effekt“ (Hazard Ratio von ≤0,1 und p-Wert unter 0,01), der nicht allein durch Störgrößen verursacht sein kann, anlegt. In der Konsequenz wird damit nur für den Endpunkt der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein Zusatznutzen anerkennt, andere bedeutende Vorteile von Enzalutamid gegenüber Docetaxel in den Endpunktdomänen Gesamtüberleben und Verträglichkeit bleiben dagegen unberücksichtigt. Die Kriterien nach Glasziou (12) sind jedoch im IQWiG-Methodenpapier (10) für die Ergebnisse von *nicht adjustierten* indirekten Vergleichen vorgesehen, ihre Anwendung auf die Ergebnisse	Vorbehandlung mit ADT, die über 90 % der Studienteilnehmer erhalten haben. Im Gegensatz zur Studie STAMPEDE war in der Studie ARCHES auch eine Vorbehandlung mit Docetaxel erlaubt. In der Gesamtschau führen die beschriebenen Unterschiede jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird. Für die vorliegende Bewertung wird somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher et al. auf Basis der Studien ARCHES und STAMPEDE herangezogen. Die Interventionsseite bildet die Studie ARCHES mit Enzalutamid + ADT, die Vergleichsseite bildet die Studie STAMPEDE mit Docetaxel + Prednisolon + ADT. Als Brückenkomparator fungiert Placebo + ADT bzw. ADT.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs von Enzalutamid und Docetaxel ist daher aus Sicht von Roche nicht nachvollziehbar. Daher sollten die bedeutenden patientenrelevanten Vorteile von Enzalutamid gegenüber Docetaxel in der Behandlung des mHSPC insbesondere im Gesamtüberleben und bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid-D-691.pdf.
2. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, Chi KN, Olmos D, Sandhu S et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet; 398(10295):131–42, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00580-8.
3. Stenzl A, Dunshee C, Giorgi U de, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewitz RZ et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. Eur Urol; 78(4):603–14, 2020. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.019.
4. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol; 37(32):2974–86, 2019. doi: 10.1200/JCO.19.00799.
5. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med; 381(2):121–31, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.
6. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol; 36(11):1080–7, 2018. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
7. 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: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol; 30(12):1992–2003, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz396.
8. Wong SE, Everest L, Di Jiang M, Saluja R, Chan KKW, Sridhar SS. Application of the ASCO Value Framework and ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale to Assess the Value of Abiraterone and Enzalutamide in Advanced Prostate Cancer. JCO Oncol Pract; 16(2):e201-e210, 2020. doi: 10.1200/JOP.19.00421.
9. 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; 50(6):683–91, 1997. doi: 10.1016/S0895-4356(97)00049-8.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Hrsg. Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020; 2020.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie):

Stand: 16.09.2021. URL: https:www.g-ba.de/downloads/40-268-7845/2021-09-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-668_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.09.2021].

12. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ; 334(7589):349–51, 2007. doi: 10.1136/bmj.39070.527986.68.

5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	21.09.2020
Stellungnahme zu	Enzalutamid/Xtandi®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 01. September 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi®) zur Behandlung von erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Bayer ist Zulassungsinhaber von Darolutamid für die Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. Darolutamid ist somit ein Wettbewerber von Enzalutamid und vor diesem Hintergrund sieht sich die Bayer Vital als berechtigt an, am aktuellen Stellungnahmeverfahren teilzunehmen.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1	**<u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>** Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos. **<u>Anmerkung:</u>** Aus Sicht der Bayer Vital GmbH wäre es wünschenswert und notwendig, dass die Einbindung externer Sachverständiger in die Nutzenbewertung regelhaft erfolgt, um eine umfassende	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bewertung und Einordnung des Wirkstoffes im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu erlauben. In Deutschland sind hochqualifizierte und national wie international renommierte Experten sowie Fachgesellschaften im Therapiegebiet tätig. Aus diesem Grund erscheint es schwer nachvollziehbar, dass kein Experte die notwendigen Voraussetzungen erfüllen konnte bzw. die Anfrage bei den Fachgesellschaften erfolglos war. Darüber hinaus wäre es wichtig, dass transparent dargestellt wird, welche Fragen durch das IQWiG gestellt wurden und die Antworten der externen Sachverständigen (sofern vorhanden) darauf ebenfalls veröffentlicht werden.	
S. 37	**<u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>** In der Studie ARCHES wurde die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter anderem mit dem EORTC QLQ-PR25 Fragebogen erhoben. Laut den Autoren des EORTC QLQ-PR25-Fragebogens ist dieser nur valide in Kombination mit dem Kernfragebogen (QLQ-C30). Dieser wurde in der Studie ARCHES nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung nur des QLQ-PR25 ist die inhaltliche Validität beispielsweise in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik und / oder von Funktionseinschränkungen nicht gegeben. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 für die Studie ARCHES als nicht verwertbar eingeschätzt.	Die Symptomatik wurde in den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. In der Studie ARCHES erfolgte die Erhebung mittels des BPI-SF und des EORTC QLQ-PR25. Der EORTC QLQ-PR25 ist jedoch nur in Kombination mit dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 auswertbar und wird daher hier nicht herangezogen. In der Studie STAMPEDE wurden Daten zur Symptomatik mit den Messinstrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhoben. Es liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkungen: Die Aussage, dass die Autoren des Fragebogens nur eine Validität als gegeben sehen, wenn der EORTC QLQ-PR25 in Kombination mit dem QLQ-C30 erhoben wird, wurde bereits in der mündlichen Anhörung zu Enzalutamid (08.04.2019) diskutiert. Im Gegensatz zu der vom IQWiG zitierten Aussage, hat der pharmazeutische Unternehmer in der mündlichen Anhörung und in seiner Stellungnahme ein schriftliches Statement der EORTC-Gruppe zitiert, in dem die EORTC-Gruppe erläutert, dass es in bestimmten Fällen sinnvoll sein kann, nur die Skalen des EORTC QLQ-PR25 zu erheben, da die Erhebung von Daten aus vielen verschiedenen Fragebögen insbesondere für ältere Patienten belastend ist (medianes Alter in der ARCHES Studie lag bei 70 Jahren) (1, 2, 3). **Vorgeschlagene Änderung:** Die vorliegende Evidenz aus dem EORTC QLQ-PR 25 sollte berücksichtigt werden, da laut EORTC-Gruppe in bestimmten Fällen auch eine Erhebung ohne den QLQ-C30 Lebensqualitätsfragebogen sinnvoll ist. Ferner handelt es sich beim EORTC QLQ-PR 25 um einen auf das spezifische Krankheitsbild ausgerichteten Lebensqualitätsfragebogen, der entsprechend spezifische Evidenz generiert und aus diesem Grund berücksichtigt werden sollte.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stenografisches Wortprotokoll: Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Enzalutamid; Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 8. April 2019 von 10:00 Uhr bis 11:10 Uhr. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-417/2019_04_08_Wortprotokoll_Enzalutamid_D-411.pdf
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Enzalutamid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6305/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_ZD.pdf
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1194 Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A21-77, Version: 1.0, Stand: 30.08.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid-D-691.pdf

5.5 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22. September 2021
Stellungnahme zu	Enzalutamid/XTANDI® Vorgangsnummer 2021-06-01-D-691
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt zu der am 01.09.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi®) (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-691) Stellung. Die Stellungnahme durch Janssen erfolgt zu folgendem Thema: • Akzeptanz der Studie CHAARTED im Rahmen des indirekten Vergleiches gegenüber Docetaxel	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 15; Zeile 10-17	**Zitat aus der Nutzenbewertung:** *„Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie* *In der Studie CHAARTED war in beiden Studienarmen eine Behandlung mit einer Kombination der konventionellen ADT mit NSAA im Sinne einer MAB möglich und wurde bei rund 42 % der Patienten eingesetzt [12]. Wie bereits für die Studie ENZAMET beschrieben, entspricht dies nicht der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die in der Studie CHAARTED eingesetzte Therapie bildet daher für einen relevanten Teil der Studienpopulation nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Subgruppenanalysen für die Teilpopulation, die keine MAB erhalten haben, liegen nicht vor. Die Studie CHAARTED wird daher abweichend vom Vorgehen des pU nicht in die Bewertung eingeschlossen“* *Referenz [12] aus IQWiG Nutzenbewertung:* *Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015; 373(8): 737-746. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503747.*	Die Studie CHAARTED wurde in der Dossierbewertung des IQWIG ebenfalls nicht herangezogen, da zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (Kombination der ADT mit NSAA) und zum anderen der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT + NSAA nicht hinreichend ähnlich ist. Die Studie wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Die in der gegenständlichen Nutzenbewertung vom IQWiG ausgeschlossene Studie CHAARTED [1] wurde in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Apalutamid in einem vergleichbaren Kontext bereits durch den G-BA akzeptiert. Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat sich seit dem Nutzenbewertungsverfahren zu Apalutamid (2020-03-01-D-532) nicht verändert. Für erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) definierte der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie: • die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) oder • die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisikometastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom) [2] Analog zu der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren zu Enzalutamid wurde spezifisch die	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	konventionelle Androgendeprivation als adäquate Vergleichstherapie in Kombination mit entweder Docetaxel oder Abirateronacetat definiert. Unter einer konventionellen Androgendeprivation wird dabei entweder die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration unter Anwendung von GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Explizit davon abzugrenzen ist die Behandlung mit einer maximalen Androgen Blockade (MAB), welche neben der Inhibition der Androgenproduktion durch z.B. Leuprorelin auch eine zusätzliche Inhibition des Androgenrezeptors durch nicht-steroidale Antiandrogene (NSAA) wie z.B. Bicalutamid beinhaltet. In einem Addendum zur Nutzenbewertung von Apalutamid wurde die Studie CHAARTED, auf Grundlage einer durch den G-BA ausgesprochenen Ähnlichkeitsannahme im Rahmen des indirekten Vergleiches, durch das IQWiG nachträglich bewertet und in die Nutzenbewertung eingeschlossen [3]. Die vermeintlich mangelnde Eignung der Studie CHAARTED, die durch das IQWiG zuvor in der Nutzenbewertung zu Apalutamid postuliert wurde, basierte auf dem fehlenden Einsatz von Prednison/Prednisolon [4]. Der GBA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie dahingehend angepasst, dass eine zusätzliche Behandlung mit und ohne Prednison/Prednisolon im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich war [3]. Das Studiendesign sowie die Baseline Charakteristika der Studie CHAARTED wurden in der gegenständlichen IQWiG-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung zu Enzalutamid [1], wie auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Apalutamid [3], unter anderem der Publikation von Sweeny et al. 2015 entnommen [5]. Aus dieser wird ersichtlich, dass in der Studie CHAARTED über beide Studienarme hinweg ca. 42% aller Studienteilnehmer >30 Tage eine kombinierte – und dementsprechend maximale – Androgen Blockade erhielten. Die Mehrheit der in der Studie behandelten Patienten wurde demgegenüber mit einer konventionellen Androgendeprivation therapiert. Eine Spezifizierung für die einzelnen Studienarme ist der Publikation nicht zu entnehmen, jedoch stellt der geplante Erhalt einer >30-tägigen kombinierten Androgen Blockade ein Stratifikationsfaktor in der Studie CHAARTED dar [5]. Die Studie CHAARTED wurde nach der oben genannten Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen des indirekten Vergleiches als geeignete Studie akzeptiert [3]. Die Janssen-Cilag GmbH erkennt an, dass der Einsatz einer kombinierten Androgen Blockade im Sinne einer MAB durch z.B. potenziell unterschiedliche Resistenzbildungen, bedingt durch eine frühe Blockade des Androgenrezeptors, hinsichtlich der Wirksamkeit grundlegend von dem Therapiestandard einer konventionellen Androgendeprivation abweicht. Somit wird die durch den G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat abgebildet. Mit ca. 60% erfolgte für die Mehrheit aller Studienteilnehmer in der Studie CHAARTED jedoch eine Behandlung mit einer konventionellen Androgendeprivation, ohne eine	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	begleitenden Hinzunahme von NSAA im Sinne einer MAB. Weiterhin ist die Studie CHAARTED, neben der Studie STAMPEDE sowie der Studie GETUG im Rahmen der aktualisierten S3-Leitlinie primär relevant für die Behandlungsempfehlungen für mHSPC-Patienten in Bezug auf die Verwendung von Docetaxel [6]. Aus diesen Gründen erkennt die Janssen-Cilag GmbH keine Rationale für einen vollständigen Ausschluss der Studie CHAARTED und schlägt vor, dass die Evidenz zu Docetaxel aus der Studie CHAARTED weiterhin im Rahmen der Nutzenbewertung in der Indikation des mHSPC herangezogen werden sollte. **Vorgeschlagene Änderung zu „Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, S.15 IQWiG Nutzenbewertung“** In der Studie CHAARTED war in beiden Studienarmen eine Behandlung mit einer Kombination der konventionellen ADT mit NSAA im Sinne einer MAB möglich und wurde bei rund 42 % der Patienten eingesetzt. Wie bereits für die Studie ENZAMET beschrieben, in der alle Patienten eine MAB erhalten haben, entspricht dies nicht der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die in der Studie CHAARTED eingesetzte Therapie bildet mehrheitlich die zweckmäßige Vergleichstherapie ab und es ist davon auszugehen, dass ein indirekter Vergleich auf der Grundlage der CHAARTED-Studie zu validen Ergebnissen führt. Die	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie CHAARTED kann daher in die Bewertung eingeschlossen werden.	

Literaturverzeichnis

[1] *IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 1194, Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 30.08.2021. 2021* Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid-D-691.pdf *Abgerufen am: 20.09.2021*

[2] *G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss, 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). Stand: 20.08.2020. 2020* Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3746/2020-08-20_Addendum-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf *Abgerufen am: 20.09.2021*

[3] *IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 954, Apalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-20. Stand: 06.08.2020. 2020* Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3746/2020-08-20_Addendum-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf *Abgerufen am: 20.09.2021*

[4] *IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 919, Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 28.05.2020. 2020* Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3561/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf *Abgerufen am: 20.09.2021*

[5] *Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer.* N Engl J Med 2015; 373(8): 737-746.

[6] *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.1, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL Available from:* https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/ *Abgerufen am: 20.09.2021*

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

Datum	22.9.2021
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Xtandi)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Enzalutamid (Xtandi) von Astellas Pharma GmbH veröffentlicht. Enzalutamid im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) oder die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom) fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines akzeptierten adjustierten indirekten Vergleichs, bei dem das IQWiG einen positiven Effekt bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen attestiert. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen unter Berücksichtigung weiterer Therapievorteile von Enzalutamid.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses **temporäre Vorgehen** zwischen-zeitlich mit den „**Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie**“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen **keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen**. Dennoch ist das IQWiG **bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben**. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt. Der **Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung**, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit **nicht gerechtfertigt**. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.	
Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus, weil PFS im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Be-gründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (A-GO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonder-weg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist 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	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

5.7 Stellungnahme der DGHO, DGU

Datum	22. September 2021
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Xtandi®(
Stellungnahme von	DGHO, DGU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Enzalutamid (Xtandi®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim hormonsensitiven Prostatakarzinom und eine Erweiterung der Indikation für Enzalutamid. Enzalutamid wurde jetzt zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT). Der G-BA hat formal keine Subpopulationen gebildet, der pharmazeutischen Unternehmer unterscheidet zwei Anwendungsgebiete. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Sub-populationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td>-</td><td>Androgendeprivation, in Kombination mit
Docetaxel (+ Prednisolon/Prednison)
<u>oder</u>
Abirateron (+ Prednisolon/Prednison)</td><td>erheblich</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td></tr>
</table>

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Therapie des mHSPC hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Die unterschiedlichen Patientenpopulationen der jeweiligen Zulassungsstudien machen indirekte Vergleiche schwierig. Einen

</td><td>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einzigen, allgemeingültigen Standard für alle Patienten mit mHSPC gibt es derzeit nicht. Pragmatisch für die ZVT ist eine Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes mit dieser Differenzierung: für Kombinationstherapie geeignet: ADT + Abirateron, Apalutamid oder Docetaxel (alphabetische Reihenfolge) unter Berücksichtigung u. a. der Zulassungsbedingungen, der Komorbidität und des Patientenwunsches nicht für Kombinationstherapie geeignet ADT • Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet zwei Anwendungsgebiete: A: mHSPC, ohne weitere Spezifikation Vergleich mit ADT + Docetaxel B: mHSPC, niedrige Tumorlast Vergleich mit ADT Die vom pU durchgeführten, indirekten Vergleiche sind methodisch komplex und umfassend dokumentiert. Die Ergebnisse entsprechen in der Grundaussage den Analysen der Gesamtzulassungsstudien. • Basis der frühen Nutzenbewertung sind ENZAMET, eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie und ARCHES, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, jeweils zum Vergleich von Enzalutamid + ADT versus ADT. Die Studien unterscheiden sich im Design, im primären Studienendpunkt und in der Zusammensetzung der Patientenpopulation. In Ergänzung zum Dossier des pU berücksichtigen wir bei ARCHES auch aktuell publizierte Daten zur Gesamtüberlebenszeit. • Enzalutamid führte in beiden Studien zur Verlängerung der bildgebenden, progressionsfreien Überlebenszeit (HR <0,5) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,66 bzw. 0,67). Die Unterschiede sind bei Patienten mit hoher und mit niedriger Tumorlast signifikant. • Die Lebensqualität wurde durch die zusätzliche Gabe von Enzalutamid in beiden Studien nicht signifikant beeinflusst.	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• In ENZAMET war die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 im Enzalutamid-Arm höher als in der Kontrolle, in ARCHES waren die Raten nicht unterschiedlich. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Enzalutamid gegenüber platinhaltiger Chemotherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Enzalutamid ist eine weitere, hoch wirksame Option für die Erweiterung der endokrinen Therapie beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom. Unklar ist zurzeit, welche Patienten von welchem Arzneimittel am meisten profitieren.	
2. Einleitung Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes [1]. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2020 auf etwa 61.200 geschätzt. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich, vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant. Die Zahl der Todesfälle nach einer Prostatakrebsdiagnose hingegen steigt – trotz sinkender bzw. seit 2007 konstanter Sterberate – jährlich um durchschnittlich 2,3% an. Dafür ist neben steigenden Überlebensraten (relative 5-Jahres-Überlebensrate 2003: 85,9%, 2012: 93,3%) auch eine Zunahme von Personen im höheren Alter verantwortlich. Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden. Als maximale Androgendeprivation / Androgenblockade wird die Kombination von LHRH-Analoga/GnRH-Blocker mit einem Antiandrogen (Bicalutamid, Flutamid) bezeichnet.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonempfindlich. Standard bei Fernmetastasen ist die hormonablative Therapie [2, 3]. Sie wird bei den meisten Patienten als systemische	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie durchgeführt. Alternative ist die Orchiektomie. In den letzten Jahren hat sich die Überlebenszeit der Patienten durch die Möglichkeiten der kombinierten, hormonablativen Erstlinientherapie mit Docetaxel, mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) und mit Apalutamid deutlich verbessert. Die Daten zur hormonablativen Therapie und zur Kombinationstherapie können folgendermaßen zusammengefasst werden: - Die frühe Einleitung einer hormonablativen Therapie führt gegenüber einer verzögerten Therapie in einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien wahrscheinlich zu einer Verlängerung der krankheitsspezifischen und der Gesamtüberlebenszeit [4]. Sie reduziert das Risiko von ossären Metastasen. - Medikamente der ersten Wahl sind GnRH Agonisten, GnRH-Antagonisten oder die komplette Androgenblockade. Die Kombination mit oralen, nicht-steroidalen Antiandrogenen als maximale Androgenblockade führt gegenüber der hormonablativen Therapie zu einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 2% [5]. - Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand führt die Kombination der hormonablativen Therapie mit Docetaxel gegenüber hormonablativer Therapie in der Metaanalyse der randomisierten Studien zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Reduktion der Versagensrate nach 4 Jahre um 16%) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,77; Überlebensrate nach 4 Jahren + 9%) [6 - 9]. Die Therapie soll innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen. Dosierung sind 75 mg/m^2 über 6 Zyklen. Von der Therapie mit Docetaxel profitierten in den ersten Studienauswertungen vor allem Patienten mit hoher Tumorlast. Diese war in den prospektiven Studien und den Post-Hoc-Analysen definiert als: o viszerale Metastasen <u>oder</u> o <u>≥</u>4 Knochenmetastasen mit <u>≥</u>1 Knochenmetastase außerhalb von Becken und Wirbelsäule. Die Daten zu den Patienten mit niedriger Tumorlast sind uneinheitlich. Während diese Gruppe in der CHAARTED- und GETUG-AFU15-Studie keinen signifikanten Lebensvorteil erfährt, besteht in der	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schweizerisch-britischen STAMPEDE-Studie keine Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Tumorvolumen (Interaktions-p-Wert: 0,827), d.h. die Chemotherapie ist unabhängig von der Tumorlast von Vorteil [10]. Die vorliegenden Daten haben zur Aufnahme von Docetaxel beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom in die Arzneimittelrichtlinie zur Off-Label-Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel durch den G-BA geführt. - Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,62) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43 – 0,47) konnte auch für die Kombination der hormonablativen Therapie mit Abirateron/Prednison bzw. Prednisolon gegenüber einer alleinigen hormonablativen Therapie gezeigt werden [11, 12]. Während in der LATITUDE-Studie nur Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom und einem Hochrisiko-Profil (s.u.) eingeschlossen werden konnten, war in der STAMPEDE-Studie eine Behandlung unabhängig von einer lokalen Vortherapie und der Ausdehnung der Metastasierung möglich. Exploratorische Datenanalysen der STAMPEDE-Daten zeigten einen Vorteil für Abirateron / Prednison bzw. Prednisolon unabhängig von der Risikokonstellation und dem Tumorvolumen [13]. Die Zulassung von Abirateron/ Prednison bzw. Prednisolon erfolgte allerdings nur für die Patienten mit einer Hochrisikokonstellation. Die Therapie soll innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen und bis zum Progress fortgeführt werden. Hochrisiko ist in definiert als Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei Risikofaktoren: o Gleason-Score von ≥ 8; o ossäre Metastasen ≥3 o Vorliegen von messbaren viszeralen Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall) - Die Wirksamkeit des Androgenrezeptor-Antagonisten Apalutamid wurde in der Studie TITAN getestet. Apalutamid führte zu einer Verlängerung des radiologischen, progressionsfreien Überlebens (HR 0,48) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,67). Der Unterschied zugunsten von Apalutamid war sowohl bei	

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

Patienten mit hoher als auch mit niedriger Tumorlast signifikant [14]. In der frühen Nutzenbewertung wurde ein „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt. Die Lebensqualität wurde durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid nicht beeinträchtigt, auch die Rate schwerer Nebenwirkungen nicht gesteigert.

Enzalutamid war der erste zugelassene Androgenrezeptor-Inhibitor. Die Wirksamkeit von Enzalutamid beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom wurde in zwei Studien (ARCHES und ENZAMET) überprüft. Die Ergebnisse der randomisierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Kombination von Androgendeprivation mit anderen Arzneimitteln bei Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	PFÜ[2] (HR[3])	ÜLR[4] (HR[4])
Metaanalyse Vale, 2016 [5]	hormonsensitiv, M1	ADT	Docetaxel	2992	0,64[7] p < 0,0001	0,77 p < 0,0001
STAMPEDE James, 2017 [12]	hormonsensitiv, M1	ADT[5]	Abirateron	1002	0,43[7] p < 0,001	n.v.[8] vs n.e.[9] 0,61 p < 0,0001
LATITUDE Fizazi, 2017 [13]	hormonsensitiv, M1	ADT + Placebo	Abirateron	1199	14,8 vs 33[10] 0,47 p < 0,001	34,7 vs n.e.[8] 0,62 p < 0,0001

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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

TITAN **Chi, 2019 [15]**	**hormonsensitiv, M1**	**ADT + Placebo**	**Apalutamid**	**1052**	**22,1 vs n.e.[10]** **0,48** **p < 0,0001**	**73,5 vs 82,4[11]** **0,67** **p = 0,005**
ENZAMET **Davis, 2019 [16]**	**hormonsensitiv, M1** **± Docetaxel**	**ADT**	**Enzalutamid**	**1125**	**41 vs 68[10, 11]** **0,40** **p < 0,001**	**72 vs 80[11]** **0,67** **p = 0,002**
ARCHES **Armstrong, 2019 [17, 18], Dossier**	**hormonsensitiv, M1**	**ADT + Placebo**	**Enzalutamid**	**1150**	**19 vs n.e.[8]** **0,39** **p < 0,001**	**57,0 vs 70,6[12]** **0,66** **p < 0,0001**

[1] N - Anzahl Patienten; [2] PFÜ – Überleben ohne Therapieversagen; [3] HR - Hazard Ratio; [4] ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; ; [7] **Hazard Ratio für Neue Therapie**; [8] n.v. – nicht verfügbar, [9] n.e. nicht erreicht; [10] radiologisches progressionsfreies Überleben; [11] nach 3 Jahren, Rate in %; [11] nach 4 Jahren, Rate in %;

Diese Daten haben zur Zulassung von Enzalutamid in dieser Indikation durch die FDA im Dezember 2019 und durch die EMA im Mai 2021 geführt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)** Der G-BA hat die Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1)) oder in Kombination mit Abirateron (nur für Hoch-Risiko-Patienten) festgelegt. Nach der Zulassung von Apalutamid entspricht dieser Vergleich nicht mehr dem Stand des Wissens und den aktuellen Empfehlungen: mHSPC, ECOG 0-1, hohe Tumorlast — ADT + Docetaxel mHSPC, ECOG 0-1, Hochrisiko — ADT + Abirateron mHSPC, ECOG 0-1, ohne weitere Spezifikation — ADT + Apalutamid mHSPC, ECOG 0-1, ohne weitere Spezifikation — ADT + Enzalutamid mHSPC, nicht für Kombinationstherapie geeignet — ADT In der Versorgung wird eine Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung u. a. der Zulassungsbedingungen, der Komorbidität und des Patientenwunsches durchgeführt.	Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: - die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) *oder* - die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom) Mit der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid als eine weitere, gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt. Hiermit wird insbesondere den im vorliegenden

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften Rechnung getragen. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die Studien ENZAMET und ARCHES. ENZAMET ist eine internationale, randomisierte, offene Phase III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Aufteilung der Patienten nach der Tumorlast ist: Hohe Tumorlast 52,3% Niedrige Tumorlast 47,7% Docetaxel-Vortherapie 15,8% In ENZAMET konnte gleichzeitig eine Therapie mit Docetaxel durchgeführt werden. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Enzalutamid-Arms. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16].	Der direkte Vergleich mit der Studie ENZAMET wurde in der Dossierbewertung des IQWIG nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Therapie ab, indem er die Kombination der ADT mit NSAA von der zweckmäßigen Vergleichs¬therapie als umfasst ansieht. Für den indirekten Vergleich mit dieser Studie wird der Brückenkomparator ADT allein vs. ADT + NSAA als nicht hinreichend ähnlich angesehen. Die Studie wird darum in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Für die vorliegende Bewertung wird somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher et al. auf

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ARCHES ist eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Primärer Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS). Die Aufteilung der Patienten nach der Tumorlast ist: ARCHES ist eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Primärer Endpunkt war das radiologische, progressionsfreie Überleben. Die Aufteilung der Patienten nach der Tumorlast ist: Hohe Tumorlast 61,7% Niedrige Tumorlast 38,3% Docetaxel Vortherapie 17,8% Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16-18].	Basis der Studien ARCHES und STAMPEDE herangezogen. Die Interventionsseite bildet die Studie ARCHES mit Enzalutamid + ADT, die Vergleichsseite bildet die Studie STAMPEDE mit Docetaxel + Prednisolon + ADT. Als Brückenkomparator fungiert Placebo + ADT bzw. ADT.
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Enzalutamid führte in ENZAMET zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,67 und einem p-Wert von 0,002. Die absoluten Unterschiede sind noch nicht berechenbar, der Median war in beiden Studienarm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Die Anzahl der Ereignisse lag zum Datenschnitt unter 25%.	Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Ein Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist damit nicht belegt. Für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten aus dem adjustierten indirekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In ARCHES war die Gesamtüberlebenszeit nur sekundärer Studienendpunkt. In der initialen Analyse war die Ereignisrate zu gering für eine Auswertung. Die aktuell publizierten Daten zeigen eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,66). Der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Enzalutamid-Arm noch nicht erreicht [18]. In der Subgruppenanalyse war der Unterschied sowohl bei Patienten mit hoher als auch mit niedriger Tumorlast signifikant. **4. 3. 2. Morbidität** **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben** In ENZAMET war das bildgebende, progressionsfreie Überleben sekundärer Endpunkt, in ARCHES war es primärer Studienendpunkt. Das bildgebende progressionsfreie Überleben ist unter Enzalutamid in beiden Studien signifikant gegenüber der Kontrolle verlängert, HR 0,48 bzw. 0,39. Auch die Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Enzalutamid in beiden Studien signifikant verlängert, HR 0,39 bzw. 0,19.	Vergleich vor. So wurden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wird nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen. In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt kein
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden in den beiden Studien mittels unterschiedlicher Instrumente erhoben. Dazu gehörten (alphabetische Reihenfolge): BPI-SF (Schmerz), EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-C30/PR25, EQ-5D VAS und FACT-P.	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtheit zeigten sich keine durchgehenden Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Die anfänglich durchgehend hohe Lebensqualität wurde über die Laufzeit der Studie erhalten.	Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen In ENZAMET lag die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei **56**% im Enzalutamid-Arm versus **42**% im Kontroll-Arm. In ARCHES lag diese Rate bei **24,3**% im Enzalutamid-Arm versus **25,6**% im Kontroll-Arm. Die Nebenwirkungen entsprechen dem bisherigen Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid, die Rate schwerer Nebenwirkungen in ENZAMET war deutlich höher bei Patienten, die vorher Docetaxel erhalten hatten bzw. parallel erhalten konnten [16].	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie wird übernommen. Aus methodischen Gründen werden aus dem Dossier des pU nur die Studien ARCHES und STAMPEDE zur Bewertung von Enzalutamid + ADT herangezogen. Dadurch bleiben viele Daten unberücksichtigt, die sowohl im Zulassungsprozess als auch in Leitlinien ausgewertet werden. Die Erstellung des Berichtes erfolgte ohne externe Sachverständige und ohne Patientenbeteiligung.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Enzalutamid 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 [19, 20]. ESMO-MCBS v1.1 für Enzalutamid: 4	In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + Prednisolon + ADT in der Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms nicht belegt ist.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Die Therapie von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Während früher die Androgendeprivation (ggf. als maximale Androgenblockade) Standardtherapie war, wird seit 2016 die Chemohormontherapie mit Docetaxel aufgrund einer nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit empfohlen [2]. Als weitere Therapieoption hat es Abirateron in kurzer Zeit von einem Arzneimittel für das kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Versagen von Docetaxel zu einem Arzneimittel für die Erstlinientherapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms geschafft. Diese Therapieoptionen werden jetzt durch die Androgenrezeptor-Inhibitoren erweitert. Zugelassen sind Apalutamid und Enzalutamid.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Leider sind die Zulassungsstudien sehr unterschiedlich in Bezug auf relevante Faktoren wie Studiendesign, Patientenpopulation, Vortherapie u. a. Das zeigt sich exemplarisch im aktuellen Dossier für Enzalutamid, bei dem auch die (erfreulicherweise) zwei Zulassungsstudien die gleiche Unterschiedlichkeit aufweisen. Einheitliches Ergebnis ist die sehr deutliche Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit sowohl in der Bildgebung als auch in der laborchemischen PSA-Bestimmung. Da auch Subgruppen mit unterschiedlicher Tumorlast von Enzalutamid profitieren, erscheint uns die statische Trennung in Patienten mit hoher und niedriger Tumorlast nicht angemessen. Analog zu anderen Tumorerkrankungen sind auch beim Prostatakarzinom biologische und klinische Faktoren der Tumorprogression wahrscheinlich relevanter für die Prognose und für das Therapieansprechen als eine artefizielle Schwellendefinition von niedriger und hoher Tumorlast [21]. Die jetzt vorliegenden Daten zur Gesamtüberlebenszeit zeigen in ARCHES eine identische Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit wie in ENZAMET. Damit ist eine inhaltliche Lücke des Dossiers für dieses Verfahren der Nutzenbewertung gefüllt. Enzalutamid ist in den verschiedenen Risikogruppen wirksam, und wegen des günstigen Nebenwirkungsspektrums auch bei Patienten mit Komorbidität einsetzbar. Enzalutamid ist eine weitere Option für die Erweiterung der endokrinen Therapie beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Juli 2021. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
3. Arzneimittel – frühe Nutzenbewertung, 2020. https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines
4. Kunath F, Jensen K, Pinart M et al.: Early Versus Deferred Standard Androgen Suppression Therapy for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Cochrane Database Syst Rev 6:CD003506, 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD003506.pub2
5. PCTCG: Lancet 355:1491-1498, 2000. DOI: Maximum Androgen Blockade in Advanced Prostate Cancer: An Overview of the Randomised Trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. PMID: **10801170**
6. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM et al.: Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1
7. Fizazi K, Joly F, Oudard S et al.: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:149-158, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 387:1163-1177, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 373:737-746, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
10. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC et al.: Addition of Docetaxel to Hormonal Therapy in Low- And High-Burden Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Results From the STAMPEDE Trial. Ann Oncol 30:1992-2003, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz396
11. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16_AM-RL-VI_Docetaxel-PCA.pdf

12. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 377:338-351, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa17029000

13. 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

14. Hoyle AP, Ali A, James ND et al.: Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Eur Urol 76:719-728, 2019. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.006

15. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 381:13-24, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307

16. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide With Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 381:121-131, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835

17. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al.: ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol 37:2974-2986, 2019. 10.1200/JCO.19.00799

18. Armstrong AJ et al.: Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). ESMO Annual Meeting, LBA25, 2021.

19. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249

20. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310

21. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ et al.: Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. J Urol 205:1361-1371, 2021. DOI: 10.1097/JU.0000000000001568

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Enzalutamid (D-691)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Oktober 2021

von 11:04 Uhr bis 11:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Giersdorf

Herr Dr. Groß-Langenhoff

Herr Dr. Hatz

Frau Zoelch

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

Frau Beinhauer

Frau Dr. Schmall

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Prof. Dr. von Amsberg

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Thiebach

Herr Köhler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Kerßenboom

Herr Dr. Krochmann

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Frau Meyer

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:04 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen für diejenigen, die jetzt neu hinzugekommen sind, im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu Anhörungen im §-35a-Verfahren, jetzt ganz konkret Enzalutamid, neues Anwendungsgebiet im Bereich der Behandlung des Prostatakarzinoms. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August dieses Jahres. Stellungnahmen sind zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, Astellas Pharma GmbH, eingegangen, zum anderen von Bayer Vital, von Janssen-Cilag, von Roche Pharma, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss, der lästigen Pflicht folgend, die Anwesenheit jetzt auch einzeln feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, die Firma Astellas, müssten Herr Dr. Hatz, Herr Dr. Groß-Langenhoff, Frau Zoelch und Herr Giersdorf anwesend sein – ja. Für die AkdÄ müssten Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn da sein, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, außerdem Herr Professor Wörmann und Frau Prof. Dr. von Amsberg für die DGHO – ja –, für Bayer Frau Dr. Schmall und Frau Beinhauer – ja –, für Roche Herr Köhler und Herr Thiebach – ja –, Frau Kerßenboom und Herr Dr. Krochmann von Janssen – ja – sowie Frau Meyer und Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand da? – Ich sehe keinen.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff einzugehen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Hatz, Sie haben das Wort; bitte schön.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte. Wir freuen uns, dass wir mit Ihnen heute offene Fragen zum Wirkstoff Enzalutamid im Rahmen des neuen Anwendungsgebietes metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, kurz mHSPC, diskutieren können.

Bevor wir zum eigentlichen Thema kommen, würde ich gerne die Gelegenheit nutzen, um unser Anhörungsteam kurz vorzustellen. Mit mir gemeinsam anwesend sind heute einmal Herr Ole Giersdorf aus der Abteilung Value & HTA. Herr Giersdorf ist einer der führenden Köpfe bei der Erstellung unseres Dossiers gewesen. Dann – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir verstehen Sie nicht mehr.

Herr Dr. Hatz (Astellas): ... (akustisch unverständlich) Können Sie mich noch verstehen? Die Verbindung scheint unterbrochen gewesen zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben Sie verstanden, bis Sie begonnen haben, Ihr Team vorzustellen. Wenn Sie da vielleicht noch einmal ansetzen würden, Herr Dr. Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Das mache ich sehr gerne. Ich fange hier noch mal an. – Funktioniert es nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das kommt abgehackt an.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Die Verbindung ist sehr schlecht. Herr Vorsitzender. Wir könnten aus unserem Team vielleicht die Videos stoppen. Es scheint hier Verbindungsprobleme zu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre vielleicht gut, ja. Ich schalte mein Video auch einmal aus.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Gut. Ich hoffe, dass mich alle hören können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, im Moment ist es gut.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Sehr gut. Dann mache ich hier weiter. – Ich fange noch einmal an bei unserem ersten Mitglied des Anhörungsteams, nämlich Herrn Ole Giersdorf. Er ist aus der Abteilung Value & HTA und auch einer der führenden Köpfe bei der Erstellung unseres Dossiers gewesen. Dann haben wir hier weiter Frau Bernadette Zoelch, ebenfalls aus der Abteilung Value & HTA und bei uns im Team zuständig für die statistischen Fragestellungen, dann Herrn Dr. Marco Groß-Langenhoff aus der Abteilung Health Economics and Outcomes Research. Er unterstützt uns heute bei den medizinischen Fragestellungen. Und zu guter Letzt zu mir selbst: Mein Name ist Dr. Maximilian Hatz, und ich bin Leiter der Abteilung Value & HTA bei Astellas.

Kommen wir nun zu Enzalutamid. Enzalutamid ist ein dem G-BA bereits sehr gut bekannter Wirkstoff. Die Substanz wurde im Jahr 2013 in Deutschland zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Chemotherapie eingeführt und hat darauf folgend zwei Indikationserweiterungen erhalten. Enzalutamid konnte in allen drei Indikationen einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber dem bisherigen Behandlungsstandard zeigen und bekam vom G-BA auch in allen drei Patientenpopulationen einen Zusatznutzen zugesprochen. Enzalutamid ist damit die einzige in Deutschland zugelassene Substanz, die einen Zusatznutzen über das gesamte kastrationsresistente Prostatakarzinom hinweg nachweisen konnte.

Heute möchten wir mit Ihnen allerdings über die Bedeutung von Enzalutamid im neuen Anwendungsgebiet mHSPC sprechen. Aus unserer Sicht ist die zentrale Frage für die heutige Diskussion, ob für Enzalutamid auch für Patienten mit mHSPC ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Das IQWiG hat diese Frage auf Basis der in unserem Nutzendossier vorgestellten Vorteile von Enzalutamid bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bereits eindeutig bejaht.

Seit der Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung konnten jedoch neueste wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden, die zusätzlich zu den Vorteilen von Enzalutamid bei den Nebenwirkungen nun noch einen deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber Docetaxel belegen und daher für den laufenden Nutzenbewertungsprozess von höchster Relevanz sind. Wir freuen uns, dass wir diese Daten mit unserer schriftlichen Stellungnahme beim G-BA einreichen konnten.

Vor drei Wochen wurden neue Ergebnisse zum Gesamtüberleben von Patienten mit mHSPC unter einer Behandlung mit Enzalutamid beim Europäischen Krebskongress, dem ESMO, vorgestellt, die auf dem präspezifizierten ereignisgesteuerten finalen Datenschnitt der pivotalen Studie ARCHES basieren. Es konnte nun gezeigt werden, dass Enzalutamid gegenüber einer androgenen Deprivationstherapie einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben aufweist.

Zum Zwecke der Nutzenbewertung konnten wir diese Daten nun verwenden, um eine Aktualisierung unseres indirekten Vergleichs gegenüber der vom G-BA definierten zVT Docetaxel durchzuführen. Diese Analyse belegt, dass eine Therapie mit Enzalutamid auch gegenüber Docetaxel zu einem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben führt. Im Vergleich ergibt sich trotz Cross-over eine statistisch signifikante 24-prozentige Reduktion des Sterberisikos. Nach Anwendung mehrerer Korrekturmethoden zeigt sich konsistent eine statistisch signifikante und noch ausgeprägtere Reduktion des Sterberisikos von mindestens 31 Prozent. Darüber hinaus ist besonders hervorzuheben, dass zusätzlich zum Überlebensvorteil der außergewöhnlich große Vorteil von Enzalutamid bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im finalen Datenschnitt bestätigt wurde. Eine ergänzende Langzeitanalyse hat gezeigt, dass dieser Vorteil auch über die Zeit der Gabe von Docetaxel hinaus bestehen bleibt.

Die eingangs von mir angeführte Frage, ob Enzalutamid einen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel aufweist, ist aus unserer Sicht daher eindeutig mit Ja zu beantworten. Astellas ist davon überzeugt, dass die von uns nun vorgelegte starke Evidenz ein neues Licht auf die Behandlung von mHSPC-Patienten in Deutschland wirft. Zum ersten Mal konnte für eine Therapie im mHSPC ein konsistenter und bedeutsamer Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nachgewiesen werden. Zudem stehen den Vorteilen von Enzalutamid im Gesamtüberleben und bei den Nebenwirkungen keinerlei Nachteile gegenüber. Dies lässt unserer Meinung nach, den Schluss zu, dass wir heute über eine Therapieoption sprechen, deren therapeutische Vorteile einen neuen Standard für die Versorgung von mHSPC-Patienten in Deutschland markieren könnten. Auf Grundlage der genannten Evidenz sehen wir einen klaren Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber Docetaxel.

Wir freuen uns nun sehr auf die Diskussion mit Ihnen und stehen Ihnen auch sehr gerne für Ihre Fragen zur Verfügung. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Hatz, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Wer hat Fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu dem nachgereichten zweiten Datenschnitt der Studie ARCHES. Sie sprachen selber schon an, dass es da ein Cross-over im Sinne eines Treatment Switchings gab. Es war so, dass die Patienten nach Entblindung nach dem ersten Datenschnitt aus dem Placeboarm auf eine Therapie mit Enzalutamid wechseln konnten, und zwar entweder, solange sie unter Behandlung waren, noch mit Placebo; es konnte also entweder vor Progression oder auch nach Progression sein.

Dazu habe ich zwei Fragen. Die eine Frage ergibt sich aus Folgendem: Aus Ihrer Stellungnahme geht hervor, dass nach der Entblindung 245 Patienten für das Cross-over erst einmal geeignet waren. Tatsächlich haben es aber nur 153 Patienten umgesetzt. Meine Frage ist jetzt: Was ist mit den anderen 92 Patienten? Aus welchen Gründen ist es bei denen nicht gemacht worden, gibt es Gründe dafür, und was ist mit diesen Patienten passiert? Haben wir Angaben zu Folgetherapien für diese Patienten?

Die andere Frage ist: Hinsichtlich der 153 Patienten, die dann tatsächlich auf Enzalutamid gewechselt sind, muss man – das habe ich eben schon gesagt – zwischen Patienten unterscheiden, die noch keinen Progress hatten, und Patienten, die schon unter Progress waren, aber trotzdem Placebo weiter bekommen haben. Für die letzteren Patienten stellt Enzalutamid eine zugelassene Nachfolgetherapie dar, für die anderen nicht. Aus Ihrer Stellungnahme geht nicht hervor, wie sich das verteilt, also bei wie vielen Patienten es tatsächlich so ist, dass Enzalutamid eine zugelassene Nachfolgetherapie ist. Vielleicht können Sie das noch erläutern.

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

Herr Giersdorf (Astellas): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich möchte zunächst auf die erste Frage von Herrn Vervölgyi eingehen. Es ist so, dass die betroffenen Patienten, die sich eben nicht für ein Cross-over entschieden hatten, ja noch keine Krankheitsprogression hatten. Deswegen wäre es grundsätzlich denkbar, dass diese vielleicht eine Therapieintensivierung vermeiden wollten. Vielleicht ist auch noch von Interesse, dass es auch einige Patienten gab, die Enzalutamid dann als Folgetherapie und nicht im Rahmen der Open-label-Extension erhalten haben.

Zu Ihrer Frage in Bezug auf die Folgetherapien ist es so: Zunächst ist ein einfacher Vergleich der Folgetherapien im indirekten Vergleich nicht adäquat, da es sich um unterschiedliche Therapien handelt. Was jetzt eben die Studie ARCHES im Speziellen angeht, so haben deutlich mehr Patienten im Vergleichsarm als im Interventionsarm eine Folgetherapie erhalten. Insbesondere bezogen auf die Therapieabbrecher haben 70 Prozent der Patienten im Vergleichsarm eine lebensverlängernde Folgetherapie erhalten. Zum Beispiel haben

33 Prozent der Therapieabbrecher im Vergleichsarm Docetaxel als Folgetherapie erhalten, 23 Prozent Abirateron und 29 Prozent Enzalutamid. In unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir auch eine Tabelle dargestellt, in der die verschiedenen Folgetherapien dargestellt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Meine zweite Frage ist, glaube ich, nicht beantwortet worden, bei wie vielen von den 153 Patienten, die Treatment Switching hatten, tatsächlich nach Progression der Treatment Switch erfolgte. Diese Frage habe ich jetzt noch nicht beantwortet gehört. Wenn ich das richtig sehe, so sind aus Ihrer Stellungnahme die Informationen zu Nachfolgetherapien aber nicht für alle Patienten aus der Studie ARCHES für den zweiten Datenschnitt da. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Giersdorf.

Herr Giersdorf (Astellas): Soweit mir bekannt ist, war ein Patient im Vergleichsarm für das Cross-over eben noch geeignet, wenn er nach dem Progress trotzdem noch mit Placebo weiterbehandelt wurde, also eher eine Ausnahmesituation. Das ist unseres Wissens nicht der Fall. Ich kann das gerne auch gleich noch einmal prüfen. Von daher würde ich davon ausgehen, dass eben alle Patienten, die dann das Cross-over gemacht haben, auch noch keine Krankheitsprogression hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, Sie hatten die Hand gehoben.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Diese nachgereichten Daten kennen wir in der AkdÄ nicht; wir haben sie noch nicht gesehen. Ich habe die Frage, ob bei der Analyse Docetaxel-behandelte Patienten mit eingerechnet wurden. In ARCHES war nach Einschätzung des Behandlers erlaubt, dass die Patienten zusätzlich Docetaxel bekommen konnten, in beiden Armen 18 Prozent. Wie haben Sie das herausgerechnet? Haben Sie diejenigen, die das nach Einschätzung der Behandler bekamen, mit hineingerechnet und dann bei Docetaxel verbucht? Wir können davon ausgehen oder zumindest stark vermuten, dass die Patienten, die zusätzlich Docetaxel bekommen haben, schlechtere Prognosen hatten. Wie sind Sie mit diesen Zahlen umgegangen?

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

Herr Giersdorf (Astellas): Hier muss man ein bisschen zwischen den Studien unterscheiden. In der ENZAMET-Studie war es so, dass einige Patienten auch eine begleitende Docetaxel-Gabe erhalten konnten. Diese Patienten haben wir im indirekten Vergleich ausgeschlossen. Also, wir haben die Analysepopulation modifiziert und nur diejenigen Patienten aus ENZAMET in den indirekten Vergleich eingeschlossen, die keine begleitende Docetaxel-Gabe erhalten haben. In der ARCHES-Studie waren Patienten enthalten, die eine vorherige Docetaxel-Gabe erhalten haben, also ein anderer Sachverhalt. Diese Patienten wurden aber in der Analysepopulation nicht ausgeschlossen. Aber wie Sie selbst gesagt haben, ist das auch ein eher kleinerer Anteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal zurück zu Herrn Vervölgyi. – Herr Vervölgyi, Sie waren noch mit Ihrem Fragerecht zugange.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Nein, das hat sich alles erledigt, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen, bitte! – Frau Müller, KBV, und Herr Marx, GKV-SV.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe noch eine Frage an die Kliniker zur maximalen Androgenblockade. Sie wurde ja vom IQWiG wegen der Umsetzung der Vergleichstherapie kritisiert, und in der direkt vergleichenden ENZAMET-Studie war es nur im Vergleichsarm zusammen mit Docetaxel eine Option, hingegen in der CHAARTED-Studie in beiden Armen. Jetzt ist meine Frage: Welche Rolle spielt die maximale Androgenblockade in der Praxis? Wie

viele Patienten erhalten es? Erwarten Sie dadurch, wenn es nur in einem Arm gegeben wird, eine relevante Verzerrung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer macht das, Herr Grimm oder Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, gerne, wenn Sie mich ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr gerne, ja. Ich habe Sie gerade gesehen, Herr Grimm; da habe ich gedacht, der Mann hat Zeit. – Bitte schön, Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Maximale Androgenblockade bedeutet, dass wir einen Androgenrezeptorblocker geben. In der Regel ist das Bicalutamid zusätzlich zur Androgendeprivation. Das würden wir natürlich in einem Rahmen, in dem wir Enzalutamid geben, was ja letztlich auch nur ein modernerer Androgenrezeptorblocker ist, nicht zusätzlich geben müssen; das macht ja keinen Sinn.

Wenn Sie jetzt fragen, ob das praktisch noch eine Rolle spielt. sage ich: Wir praktizieren das eigentlich nicht. Die Metaanalysen, die man zur maximalen Androgenblockade gemacht hat, zeigen einen geringen Überlebensvorteil, und das eben auch nur für die Substanz Bicalutamid. Früher hat man ja noch Cyproteronacetat gegeben. Das ist eher kontraproduktiv. Der Überlebensvorteil ist aber so relativ gering, dass das kaum praktiziert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Da ist noch jemand am Telefonieren; das ist spannend. Dann sollte man aber bitte auch den Ton des Anrufers anstellen, damit wir das Gespräch komplett verfolgen können. – Herr Wörmann oder Frau von Amsberg, sehen Sie das auch so mit der Androgenblockade? – Frau von Amsberg nickt, Herr Wörmann auch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sollten wir kurz ergänzen. Herr Grimm hat gerade die Wirksamkeitsdaten dargestellt. Die komplette Androgenblockade ist deutlich belastender für die Patienten. Es hat deutlich mehr Nebenwirkungen, es geht um Fatique-Symptomatik und auch andere metabolische Komplikationen. Insofern ist es wirklich eine Abwägung Nutzen gegen Schaden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Frau Müller, Ihre Frage ist beantwortet, eindeutig, nicht?

Frau Dr. Müller (KBV): Fast. – Meine Frage bezog sich auf die Verzerrung. Sie haben gesagt, das spielt in der Praxis für Sie keine Rolle mehr. Verzerrung wäre, wenn es Bicalutamid ist – ich weiß jetzt nicht, was in den Studien gegeben wurde –, dann in Richtung eines sehr moderaten Vorteils beim Gesamtüberleben, während in der Safety eine Verzerrung zuungunsten – so hatte ich das verstanden – wahrscheinlich etwas deutlicher wäre. – Danke.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das betrifft ja im Wesentlichen die ENZAMET-Studie, bei der das im Vergleichsarm eingesetzt wurde.

Frau Dr. Müller (KBV): Wir können dann hier eine Verzerrung bei der Safety zuungunsten des Komparatorarms erwarten, auch wenn Sie eben ausgeführt hatten, dass es im Enzalutamid-Arm vernünftigerweise nicht eingesetzt würde, weil es einfach nicht mehr notwendig ist.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): ENZAMET ist für uns natürlich schon ein wichtiger Vergleich, weil wir letztlich hier einmal einen modernen Androgenrezeptorblocker gegen einen alten Androgenrezeptorblocker gegeneinander gesehen haben. Wir haben hier moderne, also neue Hormonblockade gegen alte Hormonblockade, und ich denke, es ist wichtig, dass man auch gesehen hat, dass es eben trotzdem Vorteile bringt, wenn Sie das mit einer maximalen Androgenblockade vergleichen. Wir würden natürlich in beiden Kombinationstherapien Zugewinn an Effektivität, aber auch einen Nachteil in Bezug auf die Nebenwirkungen erwarten, wobei wir ja am Ende gesehen haben, dass die neue Hormonblockade in Bezug auf die Effektivität hier ihren Vorteil bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Ergänzung, Frau von Amsberg, Herr Wörmann? – Keine?

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Keine Ergänzungen. Wie gesagt, Bicalutamid und Enzalutamid könnte man wegen des konkurrierenden zellulären Mechanismus nicht kombinieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Dann habe ich jetzt Herrn Marx und dann Herrn Bartmann. – Herr Marx vom GKV-SV.

Herr Dr. Marx (GKV-SV): Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Können Sie Angaben dazu machen, in welchem Ausmaß die Therapien zu skelettbezogenen Ereignissen in den Studien im indirekten Vergleich angewendet worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht das? Herr Giersdorf wieder, oder? – Herr Groß-Langenhoff, bitte schön.

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Zur STAMPEDE-Studie, die ja die eine Vergleichsstudie war, können wir keine Angaben machen, weil wir uns da auf Literatur berufen, worin das nicht angegeben war. Wenn wir auf die ARCHES-Studie schauen – da haben wir jetzt mit dem neuen Datenschnitt wieder die Angaben vorliegen –, sind es rund 10 Prozent der Patienten, die entsprechend behandelt wurden, also entweder mit Bisphosphonaten oder Denosumab, wobei Denosumab den etwas größeren Anteil ausmacht. Es waren ungefähr 8 Prozent der Patienten, die das bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Groß-Langenhoff. – Ich frage Herrn Marx: Frage beantwortet?

Herr Dr. Marx (GKV-SV): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann, KBV.

Herr Dr. Bartmann (KBV): Ich habe noch eine Frage zu den eingereichten Studien; vier sind es eigentlich nur. Warum ist die CHAARTED-Studie nicht auch für einen indirekten Vergleich geeignet, wenn man den Anteil an Patienten ohne die nichtsteroidale Antiandrogenpopulation nimmt? War es nicht möglich, das abzugrenzen, oder woran liegt das? Ansonsten hätte man ja einen zweiten Vergleichsarm bzw. geeigneten Brückenkomparator auch für eine Metaanalyse gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bartmann. – Wer möchte dazu vom pU? – Herr Giersdorf.

Herr Giersdorf (Astellas): Können Sie die Frage bitte noch einmal wiederholen? Ich habe sie nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann (KBV): Die Frage ist: Es ist angegeben, dass in der Studie CHAARTED auch eine nichtsteroidale Antiandrogentherapie in beiden Armen möglich war, aber nur optional. Da wollte ich fragen, wie groß der Anteil der Patienten ist, die das nicht erhalten haben, und ob man die CHAARTED-Studie, die entsprechende Population, nicht auch entsprechend für einen indirekten Vergleich hätte nehmen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Giersdorf noch einmal.

Herr Giersdorf (Astellas): Das IQWiG hatte auch in seiner Nutzenbewertung geschrieben, dass der Anteil der Patienten in CHAARTED, die eine langfristige maximale Androgenblockade erhalten haben, bei etwas über 40 Prozent liegt, meine ich.

Wir sind eben der Meinung – das wollte ich sowieso generell noch zu der Diskussion gerade zu den nichtsteroidalen Antiandrogenen anmerken –: Zunächst einmal muss man hier

zwischen der Frage nach der zVT und der Frage nach dem korrekten Brückenkomparator trennen. Der korrekte Brückenkomparator im indirekten Vergleich ergibt sich eben aus der verfügbaren Evidenz zu den indirekt miteinander zu vergleichenden Therapien. Der Brückenkomparator kann ein beliebiger gemeinsamer Therapiearm sein. Die entscheidende Frage an dieser Stelle ist eben, ob die NSAA, die ja nur eine Add-on-Therapie sind – sie ersetzen also nicht die ADT, sondern sie werden begleitend dazu gegeben –,einen relevanten und verzerrenden Effekt auf das Gesamtüberleben im indirekten Vergleich haben.

Wir denken auch, dass das Ergebnis in dem indirekten Vergleich hier sehr interessant ist: Wenn wir uns die Metaanalysen der Studien anschauen, die dann in den indirekten Vergleich einfließen, also zum einen von CHAARTED und STAMPEDE und zum anderen von ARCHES und ENZAMET, dann sehen wir, dass das nicht der Fall ist. Die Heterogenitätsmaße wie das I-Quadrat (I^2),zeigen sehr deutlich, dass keine Hinweise darauf vorliegen, dass hier eine relevante Heterogenität besteht, und auch der Punktschätzer im indirekten Vergleich zwischen den beiden Varianten, also zum einen bei Einschluss der Studie mit NSAA und zum anderen bei Ausschluss der Studie mit NSAA, ist exakt der gleiche.

Mit anderen Worten: Die Studienergebnisse zwischen ARCHES und ENZAMET und zwischen STAMPEDE und CHAARTED sind extrem ähnlich, und die NSAA haben hier keinen Einfluss, der einen Ausschluss von ENZAMET und CHAARTED rechtfertigen würde. In diesem Punkt weichen wir von der Einschätzung des IQWiG ab, da wir der Meinung sind, dass hier die vollständige und bestverfügbare Evidenz herangezogen werden sollte. Deswegen ist es auch nicht nötig, weitere Subgruppen zu bilden oder eben diese Studien auszuschließen.

Ich möchte aber nichtsdestotrotz noch einmal betonen, dass sich der statistisch signifikante Überlebensvorteil, den Herr Dr. Hatz am Anfang genannt hat, in allen Analysen gezeigt hat. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Giersdorf. – Herr Bartmann, beantwortet?

Herr Dr. Bartmann (KBV): Ja, vielen Dank. – Also, nicht ganz beantwortet. Das, was Sie sagen, ist nachvollziehbar. Aber ich hatte ja nach dem Anteil der Patienten in der CHAARTED-Studie gefragt, die keine NSAA bekommen haben. Da hatten Sie gesagt, 40 Prozent. Ist das korrekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte mir auch 40 Prozent mitgeschrieben. – Herr Giersdorf?

Herr Giersdorf (Astellas): Eine Sekunde, ich schaue eben nach. – Ja, 42 haben es erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Okay, Herr Bartmann?

Herr Dr. Bartmann (KBV): Soweit beantwortet. Aber es ist noch nicht ganz klar, warum das dann nicht für den indirekten Vergleich infrage kam, also die 58. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielleicht ergänzend dazu, um das klarzustellen: Es waren 42 Prozent der Patienten, die eine begleitende NSAA bekommen haben, und 58 Prozent, die keine bekommen haben. Alle diese Patienten wurden von uns auch in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Das heißt, sie wurden nicht ausgeschlossen, sie sind enthalten. – Vielleicht ist das noch mal die Antwort auf Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann (KBV): Soweit ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Herr Dr. Spehn, AkdÄ.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nur eine Frage dazu. Wir reden jetzt über komplexe indirekte Analysen, über Subgruppen. Können wir hoffen, dass es in absehbarer Zeit noch direkte

Vergleiche geben wird, um wirklich belastbare Daten zu kriegen, sprich: Vergleiche von Enzalutamid gegen Abirateron eins zu eins und Enzalutamid gegenüber Docetaxel beispielsweise bei Patienten mit hoher Tumorlast? Ist dazu in der Zukunft etwas zu erhoffen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Also, das kann ich einfach beantworten. Von unserer Seite aus sind hier keine weiteren Studien geplant. Das heißt, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse sind jetzt über den finalen Datenschnitt der Studie ARCHES in den indirekten Vergleich eingegangen. Wir sind aber auch der Meinung, dass dieser indirekte Vergleich, so wie wir ihn vorgelegt haben, absolut geeignet ist, um auch die Frage des Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der festgelegten zVT Docetaxel zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hatz. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zuerst einen positiven Punkt noch machen wollen, und das ist, dass wir hier zwei Studien mit einer ähnlichen Botschaft haben. Wir haben zwei große randomisierte Studien, die beide einen Überlebensvorteil zeigen. Das ist weit mehr, als wir in vielen anderen Indikationen haben. Es ist jetzt zufällig für uns günstig, dass das vor drei Wochen sehr intensiv auch auf dem ESMO schon präsentiert wurde, diskutiert wurde, und dies auch in den letzten beiden Wochen auf der nationalen Ebene. Insofern ist das jetzt eine erfreuliche breite Datenbasis. Die Entwicklung, glaube ich, geht im Moment mehr in die Richtung der Frage, ob eine Tripletherapie adjuvant nicht noch einen größeren Vorteil haben würde. Vielleicht wollen das Frau von Amsberg oder Herr Grimm noch kommentieren. Aber das sind auch die ersten Studiendaten, die jetzt bereits vorgestellt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau von Amsberg ergänzend oder Herr Grimm?

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Genau zu dem, worauf Herr Wörmann gerade angespielt hatte. Herr Grimm hatte sich auch gerade noch im Chat gemeldet; vielleicht kann er dann auch etwas dazu sagen.

Die PEACE1-Studie, die jetzt auf dem ESMO vorgestellt worden ist, ist eine Studie, in der aufgrund der historischen Ereignisse quasi ein Teil der Patienten eine Tripletherapie mit Docetaxel und Abirateron im Vergleich zu Docetaxel und ADT bekommen hat. Sicherlich muss man in diesem Zusammenhang einfach aufgrund der veränderten Studienbedingungen sagen, dass hier die intensivierte Hormonbehandlung als dritter Kontrollarm gefehlt hat, sodass man hier keinen direkten Vergleich zur intensivierten Hormontherapie, sondern eigentlich nur zur Docetaxel-Hormonbehandlung ziehen kann. Das ist meine Meinung, aber vielleicht sieht das Herr Grimm anders.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das ist sicherlich richtig, wir laufen da Richtung Tripletherapie. Die PEACE1-Studie hat für mich zumindest die Konsequenz, dass man bei den absoluten Hochrisikopatienten auch durchaus in-label sowohl Abirateron plus Chemotherapie geben kann. Wir werden aber wahrscheinlich oder sicherlich im nächsten Jahr weitere Daten aus einer Studie mit dem Darolutamid, das Ihnen ja auch schon bekannt ist, beim metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom sehen. Da wird dann Darolutamid plus Chemohormontherapie gegen Chemohormontherapie alleine gerichtet. Also, nicht unsere Denke; die Entwicklung geht eher in die Richtung – das ist immer so –, welche Patienten von vornherein eine intensivierte Hormontherapie *und* eine Chemotherapie benötigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Herr Ehrmann, Patientenvertretung.

Herr Ehrmann (PatV): Aus Patientensicht ist, um bei mehreren Alternativen im Bereich des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms eine informierte Entscheidung zu treffen, wichtig, womit theoretisch der größte Gewinn an Overall Survival möglich ist. Bei

Docetaxel waren es circa 12 Monate, bei Abirateron mindestens genauso viel. Kann man nun davon ausgehen, dass bei Enzalutamid in diesem Stadium auch mit einer entsprechenden verlängerten Lebenserwartung zu rechnen wäre? Das ist der erste Teil der Frage.

Der zweite Teil der Frage: Wie sieht es mit der Nebenwirkung Überwindung der Blut-Hirn-Schranke aus, die zu Stürzen führen kann? Ist hier Enzalutamid gleichwertig mit den Alternativen, oder sind die Risiken hier höher? Dies interessiert mich vor dem Hintergrund, dass wir keine Idealpatienten, sondern überwiegend multimorbide ältere Männer haben, bei denen das eine größere Relevanz hat. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ehrmann. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht anfangen. – Ja, die mediane Überlebenszeit ist wichtig, aber ich glaube, das Hazard Ratio ist mindestens genauso wichtig, gerade hier, wo ja sehr lange Beobachtungszeiten notwendig sind und noch nicht in allen Armen die mediane Überlebenszeiten erreicht worden sind. Die Daten, die bisher publiziert sind, liegen zwischen 8 und 13 Monaten im Median, und das ist im Bereich dessen, Herr Ehrmann, was Sie eben schon zitiert hatten.

Das Sturzrisiko: Ja. Ich glaube, wir haben inzwischen sehr deutlich in vielen Fortbildungen und auch bei Patientenselbsthilfegruppen kommuniziert, dass es bei Patienten, die Enzalutamid bekommen, ein erhöhtes Sturzrisiko gibt. Ich bin nicht ganz, ganz sicher, ob wir sicher sein können, dass es nur etwas mit der Blut-Hirn-Schranke zu tun hat oder ob nicht auch andere Faktoren da mit hineinspielen können, sodass dann ältere Patienten stürzen, zum Beispiel vaskuläre Kreislaufprobleme oder so etwas. Ich würde nicht allein auf die Pharmakokinetik gehen wollen. Ich lasse mich da wieder von den Kollegen ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann Herr Grimm und anschließend Herr Hatz vom pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zu den Nebenwirkungen: Frakturen und Stürze treten häufiger im Enzalutamid-Arm auf. Sie haben ja konkret danach gefragt: Wie sieht es mit anderen Substanzen in dieser Indikation aus? Ich habe mir das gerade noch einmal für das Apalutamid angeschaut, das vom Mechanismus her ähnlich ist. Da sieht man auch eine tendenziell etwas höhere Rate an Stürzen und Frakturen. Das ist aber ganz schwierig über Studien hinweg zu vergleichen, weil Nebenwirkungen zeitabhängige Ereignisse sind. Das heißt, man könnte es im Grunde genommen nur vergleichen, wenn Sie eine vergleichbare Population und vergleichbare Beobachtungszeiten der Patienten hätten, und selbst dann ist das nur mit großen Einschränkungen vergleichbar. Also, es ist schwer zu sagen, ob das jetzt mit Apalutamid oder Enzalutamid mehr oder weniger häufig auftritt. Für das Abirateron kann ich es Ihnen nicht sagen, und das Darolutamid ist in der Indikation nicht zugelassen. Aber ja, wir haben die Wahrnehmung, wie Herr Wörmann schon gesagt hat, dass in einer Population, die ohnehin im Risiko ist, das Risiko für Stürze und Frakturen etwas erhöht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Jetzt habe ich Herrn Hatz von Astellas.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielen Dank für Ihre Frage, Herr Ehrmann. Ich wollte nur noch kurz etwas zu Ihrem ersten Punkt ergänzen. Ich glaube, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Grimm haben auch den Sachverhalt zum zweiten Punkt schon sehr gut erläutert.

Zum ersten Punkt möchte ich nur noch einmal sagen: Ja, wir gehen absolut davon aus, dass Enzalutamid auch einen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der zVT Docetaxel hat. Das war jetzt auch genau die Kernaussage unseres indirekten Vergleichs auf Basis der aktualisierten Daten, die wir ja nun glücklicherweise mit einreichen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hatz. – Herr Ehrmann, Frage beantwortet? – Okay. Danke schön. – Weitere Fragen, bitte! – Herr Bartmann, KBV.

Herr Dr. Bartmann (KBV): Meine Frage bezieht sich auf die unerwünschten Ereignisse. In der Bewertung durch das IQWiG wird angegeben, dass im indirekten Vergleich zwar ein qualitativer und auch sehr großer Unterschied zwischen den Vergleichsarmen besteht, aber dass er nicht zu quantifizieren ist. Ich will bei den Klinikern nachfragen, ob sie das so bestätigen können. Sie sind auf die Frage von Herrn Ehrmann hin bereits auf die unerwünschten Ereignisse eingegangen. Aber ich will einfach noch einmal nachfragen, wie Sie das bezüglich der quantitativen Einschätzung der unerwünschten Ereignisse zwischen Docetaxel und Enzalutamid bewerten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, erst mal ist die spezifische Frage ganz konkret: Docetaxel und Enzalutamid ist nicht dasselbe. Docetaxel hat andere Nebenwirkungen. Es gibt Statistiken, die auch zeigen, dass die Lebensqualität nach Docetaxel nicht so hoch ist. Das sind dann aber auch Nebenwirkungen wie Polyneuropathie, die gerade bei älteren Patienten relevant sind.

Wir finden es trotzdem ganz schwierig, so etwas ohne direkt vergleichende Studien zu vergleichen. Das hat zwei wesentliche Gründe. Das Erste ist: Die Patientenpopulation ist nicht komplett identisch. Das Zweite ist: Docetaxel ist eine Kurztherapie, relativ gesehen; sie ist nach einer gewissen Zeit abgeschlossen, während alle anderen Therapien – hier ist Enzalutamid genauso wie Apalutamid einzurechnen – Langzeittherapien sind. Wenn man das mit einem Score komplett auswerten will, geht das nach meinem Empfinden nur in einer direkt randomisierten Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Also, um jetzt einfach die Frage von Herrn Bartmann nochmals ins Gedächtnis zu rufen: Sie sagen, eine Quantifizierung wäre schwierig. Man sieht Vorteile, aber die Unterschiedlichkeiten in den Behandlungsregimen sind so, dass man ohne direkt vergleichende Studie dazu keine exakten Aussagen treffen kann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde es etwas schärfer formulieren: Ich glaube, es ist nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Widerspruch? – Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Also, ich stimme Herrn Wörmann grundsätzlich voll zu: Der Vergleich ist nicht möglich. Trotzdem würde ich sagen – ich hoffe, Herr Wörmann kann da mitgehen –, dass wir als Kliniker natürlich schon den Eindruck haben, dass die neue Hormontherapie auch im Vergleich zu einer Chemotherapie, die ja in der Regel begrenzt über 18 Wochen läuft, doch für den Patienten weniger belastend ist. Das hat ja auch dazu geführt, dass wir in der Leitlinie für die Patienten, die ein Low-Volume-Karzinom haben, wegen der relativ höheren Nebenwirkungsrate und dem da nicht ganz so großen Effekt, den wir annehmen, die Empfehlung etwas abgeschwächt haben. Ich weiß nicht, Frau von Amsberg, vielleicht können Sie da noch etwas ergänzen. Sie sind ja auch Teil der Arbeitsgruppe gewesen und haben die dortige Diskussion mit verfolgt.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Da kann ich eigentlich nur beide unterstützen. Ich denke, die Akutverträglichkeit von Docetaxel ist – das wissen wir einfach – schlechter als die der neuen hormonellen Medikamente. Wir haben eben die kumulativen Toxizitäten. Das muss man sicherlich auch bezogen auf Real World Patients – es ist ja vorhin auch schon angeklungen, dass wir da nicht unbedingt eine Studienpopulation vor uns haben – noch mal angucken. Da wissen wir auch, dass Docetaxel durchaus tendenziell eher mehr Nebenwirkungen hatte, als das in CHAARTED und in STAMPEDE der Fall war, gerade was die schweren Neutropenien und das neutropene Fieber angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Dann habe ich noch einmal Herrn Hatz, der sich gemeldet hat.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielen Dank. – Es ist natürlich absolut richtig, dass es keine direkt vergleichende Studie gibt, sondern die Ergebnisse, die das IQWiG in der Nutzenbewertung hervorgehoben hat, auf einem indirekten Vergleich basieren. Es gibt aber einen Punkt, den ich hier noch einmal betonen möchte, und zwar das große Ausmaß auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Wir sprechen ja von einem Hazard Ratio in der Größenordnung von 0,1. Wir haben eben auch gesehen, dass sich dieses Ergebnis auf Basis des finalen Datenschnitts absolut bestätigt hat. Ich denke, das ist ebenfalls ein sehr wichtiger Faktor, den man berücksichtigen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hatz. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die relevanten Punkte zusammenzufassen. – Ich vermute fast, Sie machen das auch wieder, Herr Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Genau, das werde ich gerne machen, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich sehr für die gute Diskussion bedanken, die wir soeben gemeinsam geführt haben. Ich denke, dass wir einige wichtige Fragen erörtern konnten, die insbesondere natürlich die von uns eingereichte Evidenz für die Beurteilung des Zusatznutzens von Enzalutamid betrafen. Ich möchte dabei noch einmal hervorheben, dass die von uns vorgelegten Ergebnisse nun zum ersten Mal einen konsistenten, deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil von Enzalutamid gegenüber Docetaxel im mHSPC beweisen. Enzalutamid ist damit auch die erste Therapie im mHSPC, der dies gelungen ist. Folglich ergibt sich aus unserer Sicht ein klarer Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid im mHSPC.

Ich mochte mich abschließend im Namen von Astellas auch noch einmal herzlich für die Gelegenheit bedanken, dass wir heute hier vorsprechen durften, und ich hoffe, dass wir Ihnen durch die gemeinsame Erörterung aller aufgekommenen Aspekte dabei helfen konnten, ein klares Bild von der Bedeutung von Enzalutamid für die Behandlung von Patienten mit mHSPC in Deutschland zu bekommen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Hatz, für diese Zusammenfassung. Sie durften nicht vorsprechen; es ist Ihr gesetzliches Recht, dass wir eine mündliche Anhörung durchführen, und das machen wir natürlich auch gerne.

Danke an Sie, dass Sie mit Ihrem Team unsere Fragen beantwortet haben, danke an die Kliniker, die uns ebenfalls Rede und Antwort gestanden haben und Fragen gestellt haben. Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns im weiteren Tagesverlauf nicht weiter begleiten. Danke schön und schönen Tag noch. Tschüss!

Schluss der Anhörung: 11:50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

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: 2020-B-266 Enzalutamid (mHSPC)

Stand: Oktober 2020

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

Enzalutamid
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
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:	
Enzalutamid L02BB04 Xtandi	Geplantes Anwendungsgebiet: Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	• ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko • zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteron-acetat G03HA01 generisch	• Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. • Initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können. • Zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten. • […]
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist • Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist • zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprachen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
GnRH-Analoga	
Degarelix L02BX02 Firmagon	FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Buserelin L02AE01 Profact	• ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. • ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 Zoladex	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 Trenantone	• Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. • Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie • […]
Triptorelin L01AA06 Pamorelin	ist indiziert zur Behandlung des • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • des lokalisierten Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie. • […]
Weitere Hormontherapeutika	
Abirateron-acetat L02BX03 Zytiga	ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: • 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: • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT). • […]
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: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 2
1 Indikation 3
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 5
3.2 Systematische Reviews 12
3.3 Leitlinien 109
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 130
Referenzen 165

Abkürzungsverzeichnis

AAP	abiraterone acetate plus prednisone / prednisolone
ADT	Androgen Deprivation Therapy
AE	Adverse Events
ARAT	androgen receptor axis targeted therapy
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartate transaminase
ALT	Alanine transamine
AUA	American Urological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
cORR	clinical Overall Response Rate
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer
CTIBL	CancerTreatment-Induced Bone Loss
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiation Therapy
EK	Expertenkonsens
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
FAME	framework for adaptive meta-analysis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HSPC	Hormone-Sensitive Prostata Cancer
mHSPC	metastatic Hormone-Sensitive Prostata Cancer
HVD	high-volume disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall

LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
LVD	low-volume disease
mHNPC	metastatic hormone-naive prostate cancer
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PCa	Prostate Cancer
PCO	Provisional Clinical Opinion
PFS	Progression-Free Survival
PSA	Prostate-Specific Antigen
QoL/QOL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
RoB	Risk of bias
SBRT	Stereotacitc Body Radiation Therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SSE	Symptomatic Skeletal Event
STAMPEDE	Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy
sORR	prostate-specific Antigen Overall Response Rate
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.09.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1700 Quellen. 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 Quellen 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 29 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [7].

Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC))

Beschluss vom: 7. Juni 2018; gültig bis: unbefristet; BAnz AT 17.07.2018 B1

Anwendungsgebiet

Hochrisiko-Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom

Zweckmäßige Vergleichstherapie

– die konventionelle Androgendeprivation, gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid),

oder

– die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT).

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der konventionellen Androgendeprivation: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [6].

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 Prostata-karzinom (mHSPC)

Beschluss vom: 20. August 2020

Anwendungsgebiet

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)

oder

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) 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 %)): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Sathianathen NJ et al., 2018 [23].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- men with a confirmed histological diagnosis of adenocarcinoma of the prostate and radiologic evidence of metastases as determined by cross-sectional imaging (computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), or positron emission tomography (PET) with or without bone scans. This included both men who had and had not undergone local therapy.

Intervention:

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

Komparator:

- ADT alone at the time of diagnosis of metastatic disease

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three studies in which 2261 participants

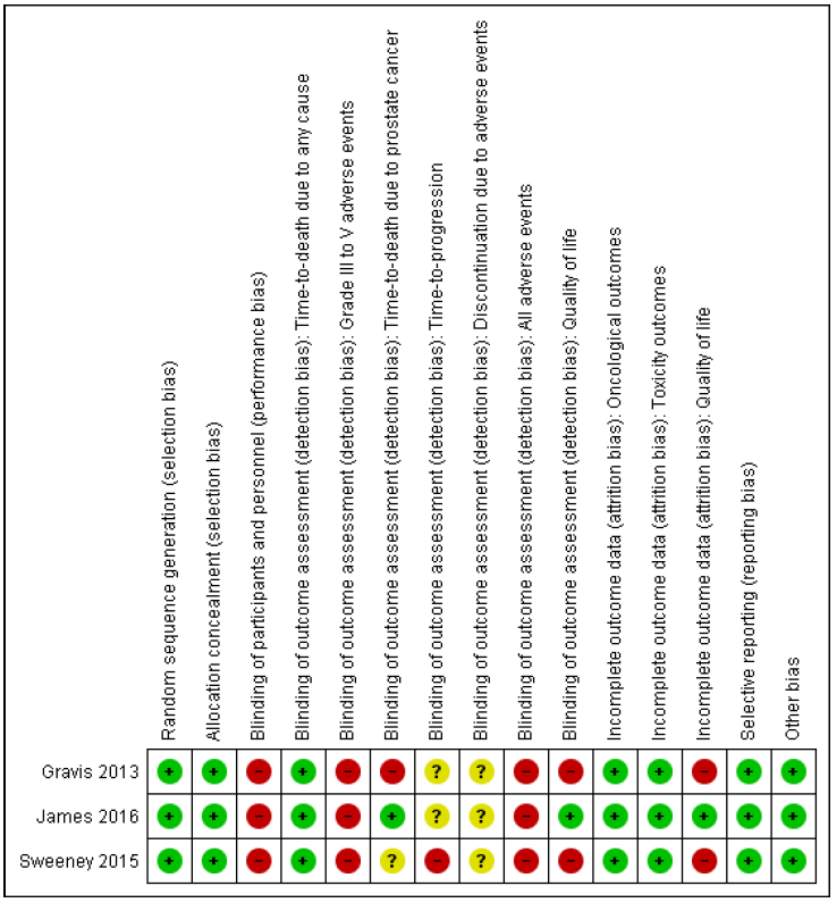
Charakteristika der Population:

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

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

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- OS

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

- Secondary outcomes

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

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

Summary of findings for the main comparison.

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

Participants: men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Setting: multicenter

Intervention: early docetaxel with androgen deprivation therapy

Control: androgen deprivation therapy only

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

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

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

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

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

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

[1] Baseline risk of death for any cause was calculated from the 5-year event rate of control group from CHAARTED trial (Kyriakopoulos 2018).
[2] Population data from SEER registry, prostate cancer stage IV 5-year survival (70.2%) in the pre-docetaxel era (2007 to 2013).
[3] Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance bias) contributed to our decision to downgrade by one level overall.
[4] Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance and detection bias), imprecision (wide CI consistent with both large and very large increase in grade III to V adverse events), and additional concerns about selective reporting (outcome only adequately reported by one of three trials) contributed to our decision to downgrade by two levels overall.
[5] We planned to assess this as a time-to-event outcome (time to prostate cancer-specific death), but we evaluated this as a dichotomous outcome due to insufficient data.
[6] Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance bias and unclear risk of detection bias) contributed to our decision to downgrade by one level overall.
[7] Baseline risk of prostate cancer-specific death was calculated from the 5-year event rate of control group from the GETUG-AFU15 trial.
[8] Baseline risk of progression was calculated from the 5-year event rate of control group from CHAARTED trial (Kyriakopoulos 2018).
[9] Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance and detection bias), imprecision (wide confidence intervals suggesting small and very large increase in treatment discontinuation due to adverse events), and additional concerns about selective reporting (outcome only adequately reported by one of three trials) contributed to our decision to downgrade by two levels overall.
[10] Very severe concerns regarding study limitations (high risk of detection, performance and attrition bias) contributed to our decision to downgrade by two levels overall.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.3 Systematische Reviews

Buonerba C et al., 2020 [3].

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

Fragestellung

Both docetaxel and androgen-receptor-axis-targeted (ARAT) agents are approved in metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) patients. Predictive factors of therapy efficacy are lacking.

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 that we and others have applied elsewhere (Buonerba et al., 2020, 2019; Conforti et al., 2018) to explore potential baseline factors associated with heterogeneity of efficacy outcomes.

Methodik

Population:

- Metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC)

Intervention:

- androgenreceptor-axis-targeted (ARAT) agents plus ADT

Komparator:

- ADT

Endpunkte:

- The primary objective of the meta-analysis was to obtain pooled estimates of the hazard ratios for progression or death (PFS-HRs) and the hazard ratios for death (OS-HRs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library and EMBASE
- published since inception until March, 30th 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n = 5

Charakteristika der Population:

- Five different open-label RCTs of were included. All RCTs included were two arm phase III trials.

- Two studies, the LATITUDE (Fizazi et al., 2019) and the STAMPEDE trials (James et al., 2017; Hoyle et al., 2019),
- compared abiraterone plus prednisone plus ADT vs. ADT alone. LATITUDE was a placebo-controlled trial that included mCSPC patients showing at least 2 of 3 high-risk features, including a Gleason score of 8 or more (on a scale of 2–10, with higher scores indicating more aggressive disease),>= 3 bone metastases and measurable visceral metastasis. STAMPEDE was an open-label trial enrolling men with both non-metastatic and metastatic castration-sensitive prostate cancer testing multiple additional systemic therapies in addition to standard of care (Sydes et al., 2012). Only data obtained in mCSPC men randomized to abiraterone plus prednisone plus ADT vs. ADT alone were considered for the purposes of this meta-analysis. Both trials did not enroll men pretreated with docetaxel. 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.

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 %		4.02 (0–2229) ug/l
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			5.1 (0–19,000.0) ng/ml.
STAMPEDE (James et al., 2017; Hoyle et al., 2019)	COMBINATION THERAPY	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)
	ADT			67 (62.5–73)					111 (30.5–453.5)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Qualität der Studien:

siehe oben (Charakteristika)

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

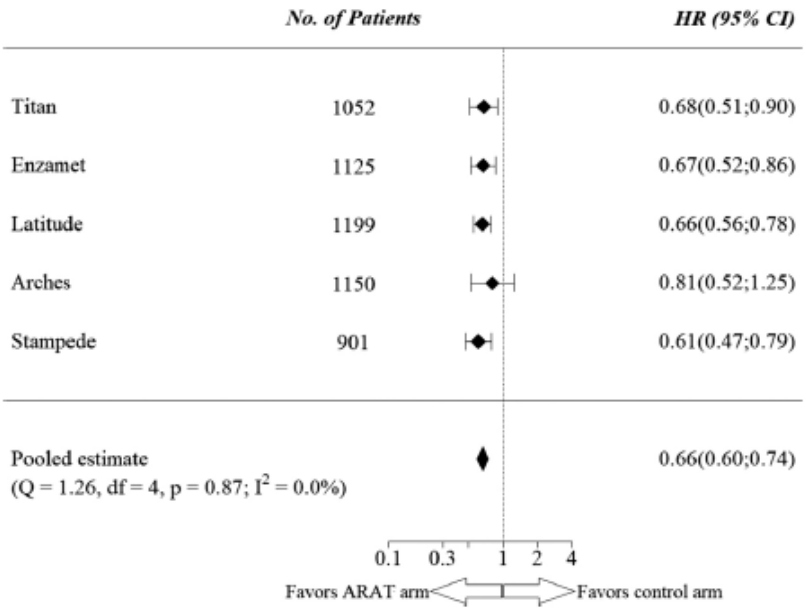


Fig. 2. Pooled HR for death of the trials included.

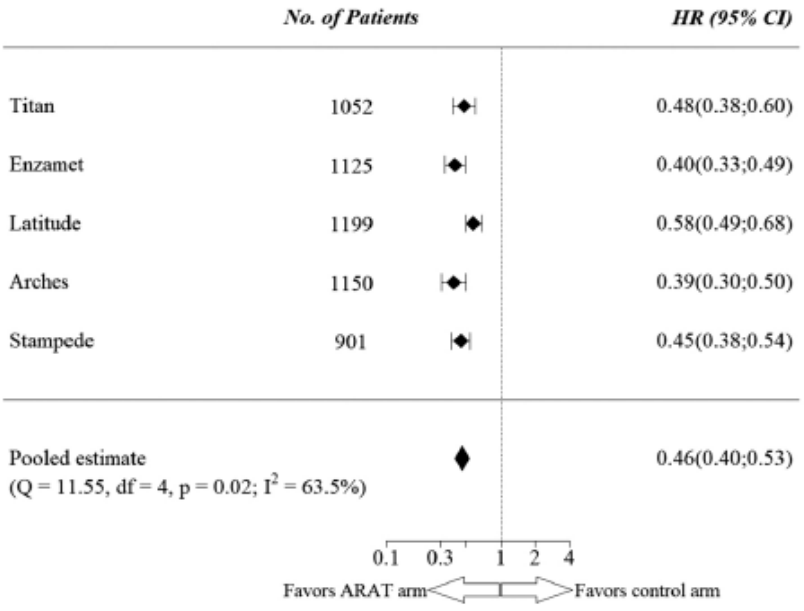


Fig. 3. Pooled HR for progression or death of the trials included.

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).

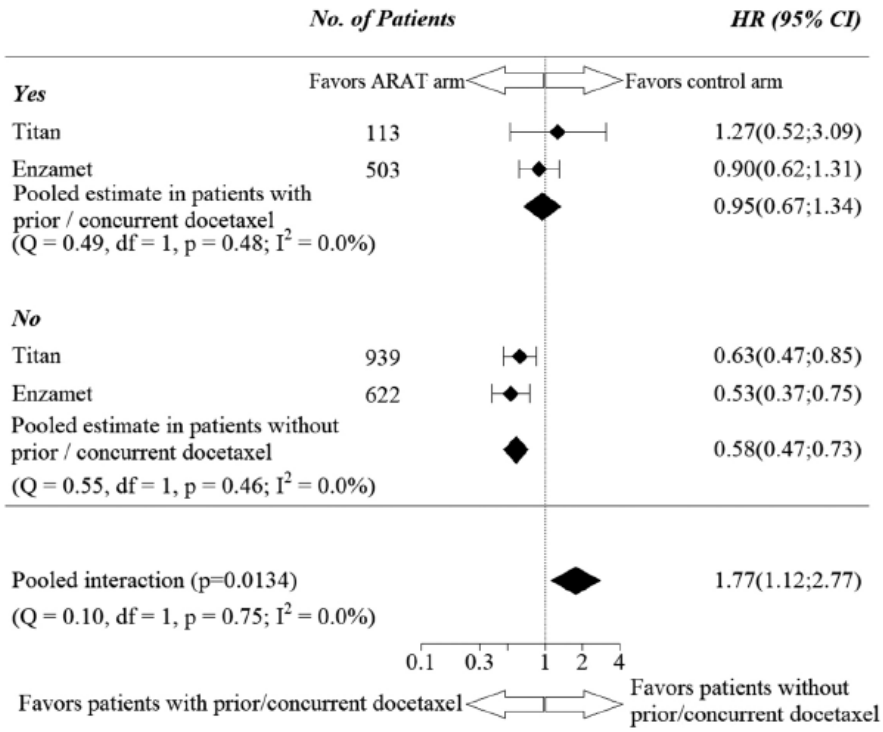


Fig. 4. Interactions between HR for death and previous docetaxel use.

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).

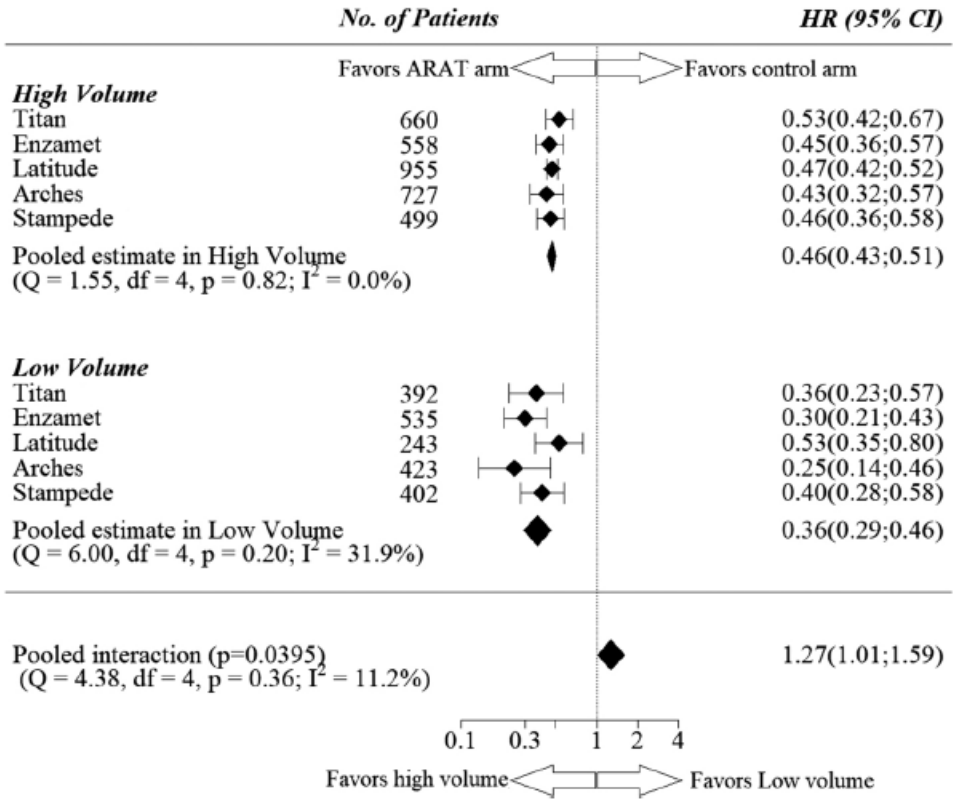


Fig. 5. Interactions between HR for progression or death and tumor volume.

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).

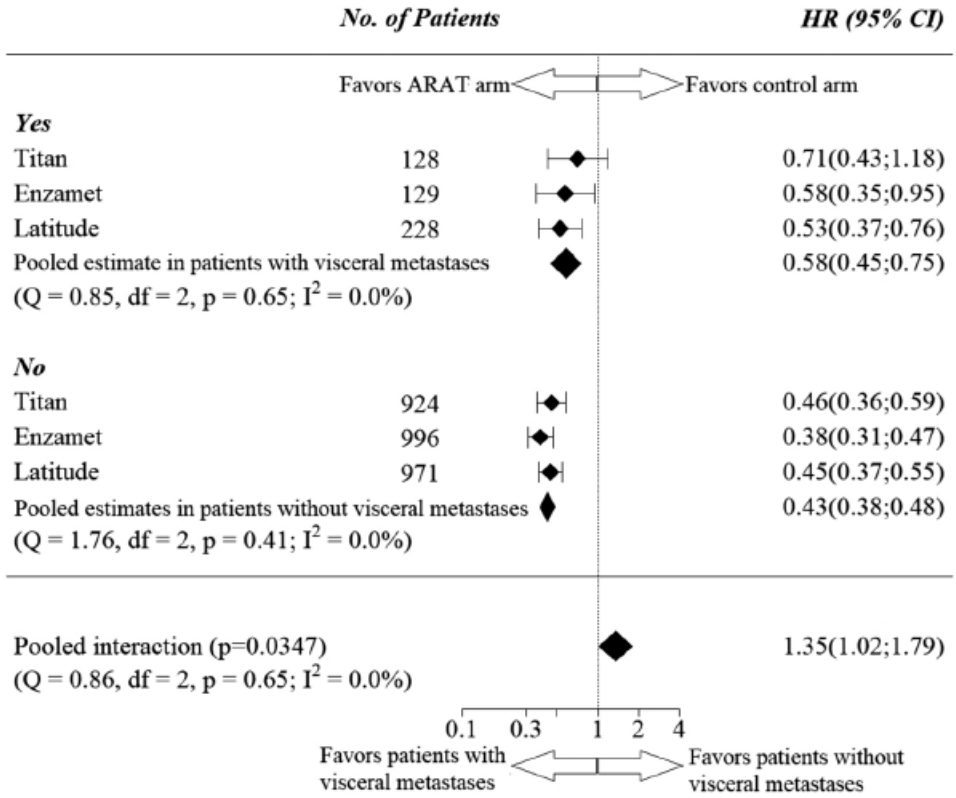


Fig. 6. Interactions between HR for progression or death and presence of visceral metastasis.

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).

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.

Abufaraj, M et al., 2020 [1].

Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

Androgen deprivation therapy is the mainstay treatment of metastatic prostate cancer, achieved mainly by gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists or antagonists. Objective: To

investigate the differential impact of GnRH agonists and antagonists on clinical safety and oncologic outcomes.

Methodik

Population:

- patients with metastatic PCa

Intervention:

- Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists

Komparator:

- agonists

Endpunkte:

- oncologic outcomes and AEs (nicht näher präspäzifiziert)

Recherche/Suchzeitraum:

- This systematic review was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement. A PRISMA 2009 checklist was completed to describe the methodology of our study (Supplementary Table 1). We searched the electronic databases (MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library, and Scopus) in May 2019 for trials comparing the clinical safety and oncologic outcomes between GnRH antagonist and agonist. We updated the search in April 2020 and included one phase 2 trial [9] that was identified in the initial search as a meeting abstract.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Two reviewers independently assessed the risk of bias (RoB) of each individual study. An evaluation of RoB of the included studies was performed according to the Cochrane handbook.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

eight clinical trials (20 published studies) comparing GnRH agonists with antagonist in patients with metastatic PCa for inclusion in this systematic review and meta-analysis.

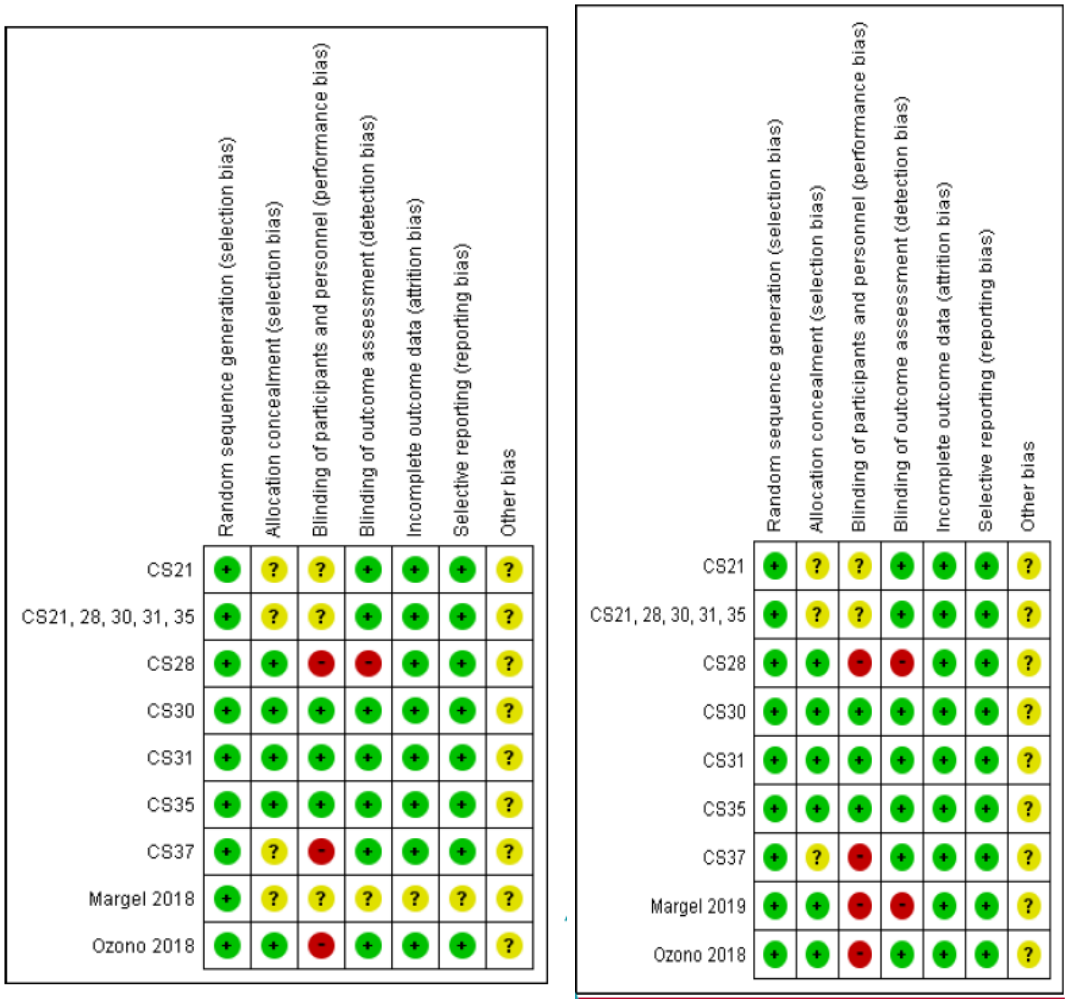
Charakteristika der Population:

Table 1 – Characteristics of randomized controlled trials assessing gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists included in meta-analysis.

Trial	Year	*n*	Arm	Follow-up (mo)	Inclusion criteria	Primary endpoint
CS21 Klotz et al [4]	2008	610	Degarelix 240/80 mg Or Degarelix 240/160 mg Or Leuprorelin 7.5 mg ± bicalutamide	12	PCa (all stage) except for neoadjuvant hormonal therapy PSA level ≥2 ng/ml	Percentage of patients with testosterone level ≤0.5 ng/ml
CS28 Anderson et al [12]	2013	40	Degarelix 240/80 mg Or Goserelin 3.6 mg + bicalutamide	3	Treatment-naïve PCa (all stage) PSA level ≥10 ng/ml IPSS ≥12 Prostate size >30 ml	Change from baseline in IPSS
CS30 Mason et al [7]	2013	245	Degarelix 240/80 mg Or Goserelin 3.6 mg + bicalutamide	3	Treatment-naïve PCa planned radiotherapy (T2b-4 N0 M0) Gleason score ≥7 PSA level ≥10 ng/ml Prostate size >30 ml	Change from baseline in prostate size
CS31 Axcrona et al [13]	2012	173	Degarelix 240/80 mg Or Goserelin 3.6 mg + bicalutamide	3	Treatment-naïve PCa (all stage) PSA level ≥2 ng/ml Prostate size >30 ml	Change from baseline in prostate size
CS35 Tombal et al [15]	2012	847	Degarelix 240/480 mg Or Goserelin 3.6 mg ± bicalutamide	12	PCa (all stage) except suitable for curative therapy Testosterone >2.2 ng/ml	Percentage of patients with testosterone level ≤0.5 ng/ml
CS37 Higano et al [11]	2015	403	Continuous or intermittent degarelix 240/80 mg Or Leuprorelin 7.5 mg	14	PSA failure after curative treatment without metastasis Testosterone >1.5 ng/ml	Percentage of patients with PSA level ≤4 ng/ml
Ozono et al [14]	2018	234	Degarelix 240/480 mg Or Goserelin 3.6/10.8 mg ± bicalutamide	12	PCa (all stage) except suitable for curative therapy PSA level ≥2 ng/ml Testosterone >2.2 ng/ml	Cumulative castration rate of treatment in terms of testosterone level
Margel et al [9]	2019	80	Degarelix or GnRH agonist	12	High-risk or metastatic PCa	Endothelial function

GnRH = gonadotropin-releasing hormone; IPSS = International Prostate Symptom Score; PCa = prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Oncologic outcomes

There was no significant difference in PSA progression between GnRH antagonist and agonist (RR: 1.02, 95% CI: 0.69–1.50, p = 0.92; Fig. 4A). GnRH antagonist was associated with lower overall mortality rates than GnRH agonist (RR: 0.48, 95% CI: 0.26–0.90, p = 0.02; Fig. 4B and Table 3). The Cochrane's Q and I^2 tests did not show any heterogeneity in all pooled analyses (Fig. 4).

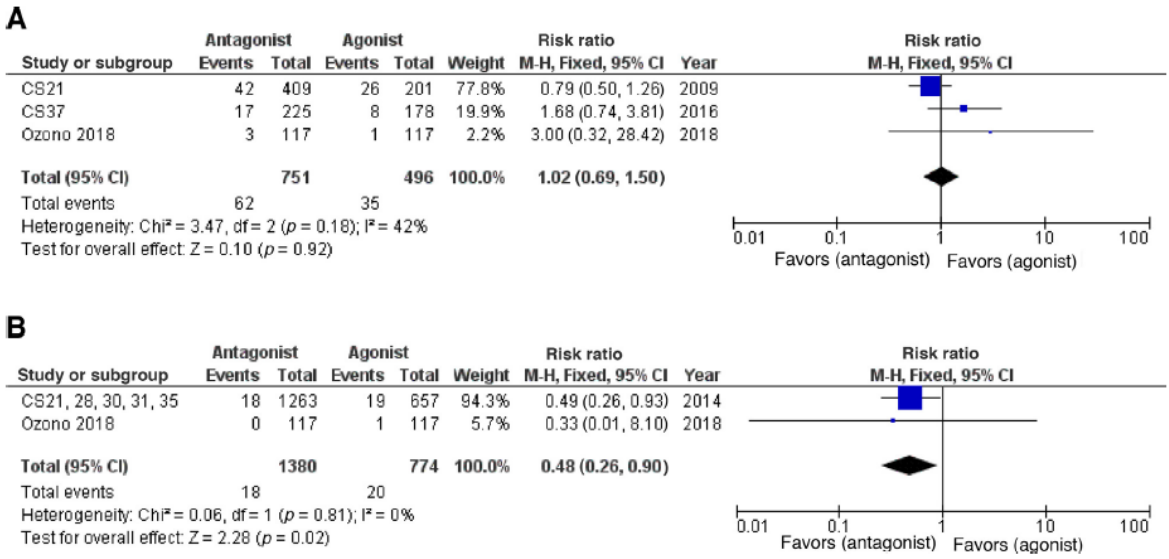


Fig. 4 – (A) PSA progression and (B) overall mortality in patients who received gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists. CI = confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel; PSA = prostate-specific antigen.

- Clinical safety outcomes

  Safety outcomes were investigated in seven trials including 2552 patients with metastatic PCa treated with GnRH antagonist and agonists. Treatment-emerging AE rates were 73% for GnRH antagonist and 68% for GnRH agonist (RR: 1.10, 95% CI: 1.04–1.15, p < 0.001; Fig. 2A). Rates of serious adverse effects (SAEs) were 9.8% for GnRH antagonist and 11% for GnRH agonist (RR: 0.92, 95% CI: 0.73–1.17, p = 0.49) (Fig. 2B). Dropout rates due to AEs were 6.5% for GnRH antagonist and 5.9% for GnRH agonist (RR: 1.12, 95% CI: 0.81–1.54, p = 0.49; Fig. 2C). The Cochrane's Q and I2 tests showed significant heterogeneity in pooled analysis in AEs (Fig. 2A), and did not show heterogeneity in pooled analyses of SAEs or dropout (Fig. 2B and 2C). There was no difference in the subgroup analysis including goserelin only (Supplementary Fig. 2A).

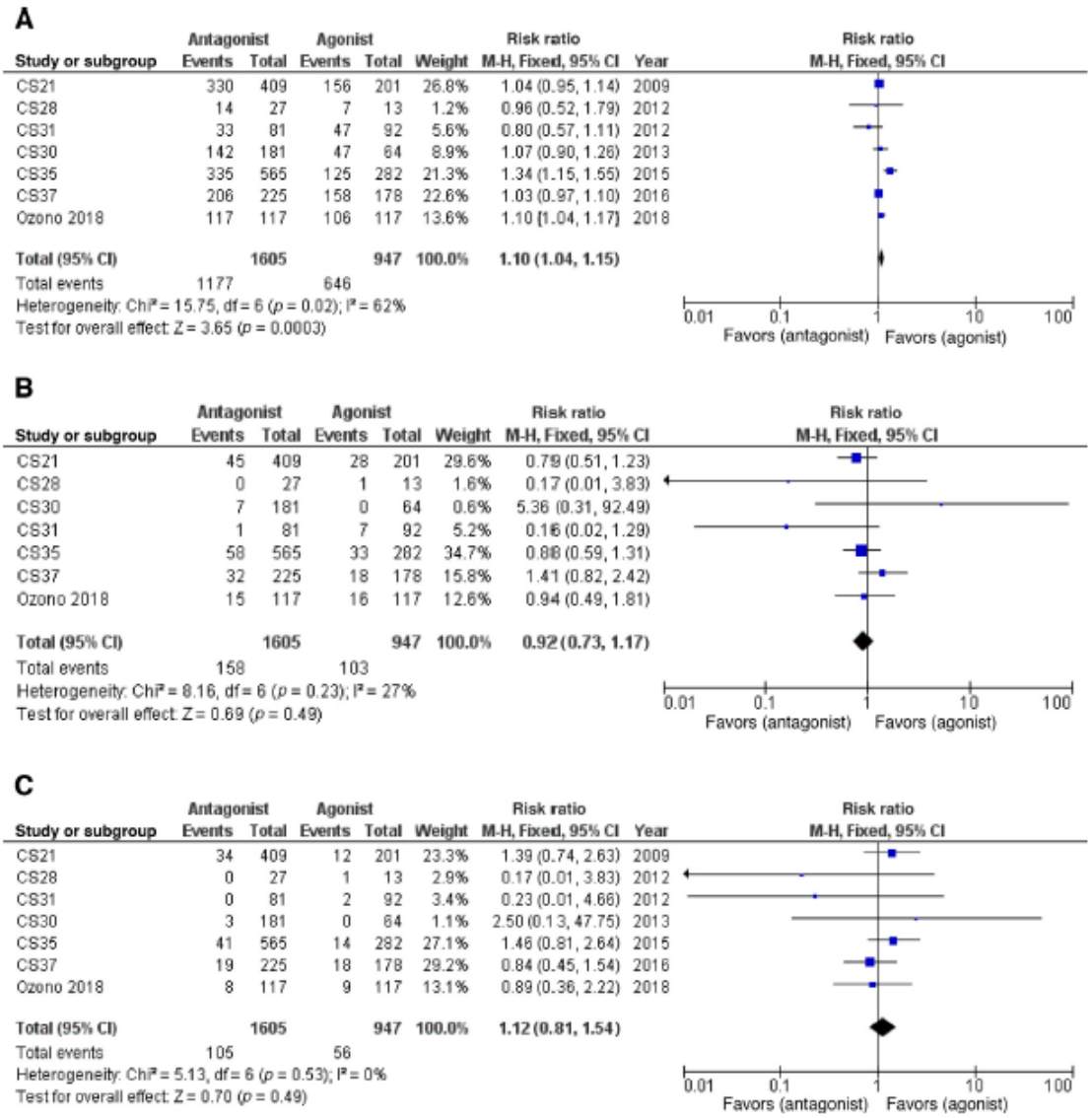


Fig. 2 – (A) Adverse effects (AEs) in patients who received gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists. (B) – Serious adverse effects (SAEs) of gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists. (C). Dropout rates due to adverse effects of gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists.
CI=confidence interval; M-H= Mantel-Haenszel.

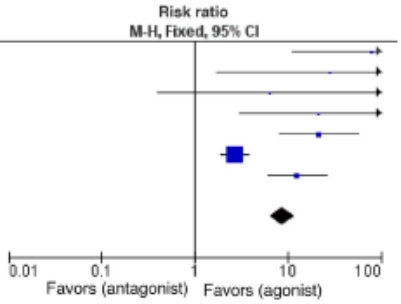
- Adverse effects

  GnRH antagonist was associated with higher injection site reaction rates (38%) compared with GnRH agonists (4.8%; RR: 8.73, 95% CI: 6.48–11.78, p < 0.001; Fig. 3A). There was no significant difference in fatigue (RR: 0.91, 95% CI: 0.69–1.21, p = 0.52) between GnRH antagonist and agonists (Fig. 3B and Table 2). GnRH antagonist was associated with fewer musculoskeletal (RR: 0.76, 95% CI: 0.60–0.95, p = 0.02) and cardiovascular events (RR: 0.52, 95% CI: 0.34–0.80, p = 0.003) compared with GnRH agonist (Fig. 3C and 3D). The Cochrane's Q and I2 tests showed significant heterogeneity in pooled analyses in injection site reaction and musculoskeletal events (Fig. 3A and 3C), and did not show any heterogeneity in pooled analyses of fatigue or cardiovascular events (Fig. 3B and 3D). There was no difference in the subgroup analysis including goserelin only (Supplementary Fig. 2B and 2C).

A

Study or subgroup	Antagonist Events	Antagonist Total	Agonist Events	Agonist Total	Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
CS21	162	409	1	201	2.6%	79.61 (11.23, 564.49)	2009
CS31	12	81	0	92	0.9%	28.35 (1.71, 471.45)	2012
CS28	6	27	0	13	1.3%	6.50 (0.39, 107.32)	2012
CS30	60	181	1	64	2.8%	21.22 (3.00, 149.95)	2013
CS35	173	565	4	282	10.3%	21.59 (8.09, 57.57)	2015
CS37	108	225	32	178	68.7%	2.67 (1.90, 3.76)	2016
Ozono 2018	88	117	7	117	13.5%	12.57 (6.08, 25.98)	2018
Total (95% CI)		**1605**		**947**	**100.0%**	**8.73 (6.48, 11.78)**	
Total events	609		45				

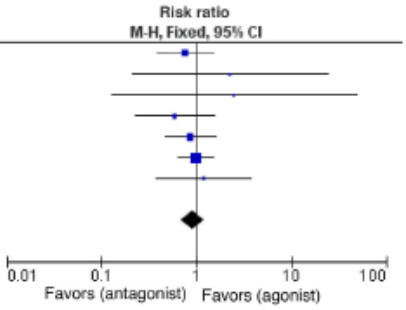
Heterogeneity: Chi² = 56.76, df = 6 (p < 0.00001); I² = 89%
Test for overall effect: Z = 14.21 (p < 0.00001)



B

Study or subgroup	Antagonist Events	Antagonist Total	Agonist Events	Agonist Total	Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
CS21	20	409	13	201	19.7%	0.76 (0.38, 1.49)	2009
CS31	2	81	1	92	1.1%	2.27 (0.21, 24.59)	2012
CS28	2	27	0	13	0.8%	2.50 (0.13, 48.62)	2012
CS30	10	181	6	64	10.0%	0.59 (0.22, 1.56)	2013
CS35	26	565	15	282	22.6%	0.87 (0.47, 1.61)	2015
CS37	40	225	32	178	40.3%	0.99 (0.65, 1.51)	2016
Ozono 2018	6	117	5	117	5.6%	1.20 (0.38, 3.82)	2018
Total (95% CI)		**1605**		**947**	**100.0%**	**0.91 (0.69, 1.21)**	
Total events	106		72				

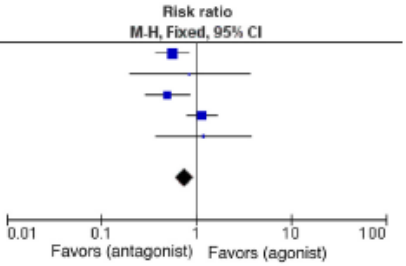
Heterogeneity: Chi² = 2.46, df = 6 (p = 0.87); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.64 (p = 0.52)



C

Study or subgroup	Antagonist Events	Antagonist Total	Agonist Events	Agonist Total	Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
CS21	43	409	38	201	37.2%	0.56 (0.37, 0.83)	2009
CS31	3	81	4	92	2.7%	0.85 (0.20, 3.69)	2012
CS35	26	565	26	282	25.4%	0.50 (0.30, 0.84)	2015
CS37	55	225	38	178	31.0%	1.15 (0.80, 1.65)	2016
Ozono 2018	6	117	5	117	3.7%	1.20 (0.38, 3.82)	2018
Total (95% CI)		**1397**		**870**	**100.0%**	**0.76 (0.60, 0.95)**	
Total events	133		111				

Heterogeneity: Chi² = 10.29, df = 4 (p = 0.04); I² = 61%
Test for overall effect: Z = 2.40 (p = 0.02)



D

Study or subgroup	Antagonist Events	Antagonist Total	Agonist Events	Agonist Total	Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
CS21	7	409	10	201	24.8%	0.34 (0.13, 0.89)	2009
CS31	0	81	1	92	2.6%	0.38 (0.02, 9.15)	2012
CS35	14	565	11	282	27.2%	0.64 (0.29, 1.38)	2015
CS37	13	225	10	178	20.7%	1.03 (0.46, 2.29)	2016
Margel 2019	2	41	13	39	24.7%	0.15 (0.04, 0.61)	2019
Total (95% CI)		**1321**		**792**	**100.0%**	**0.52 (0.34, 0.80)**	
Total events	36		45				

Heterogeneity: Chi² = 6.87, df = 4 (p = 0.14); I² = 42%
Test for overall effect: Z = 3.00 (p = 0.003)

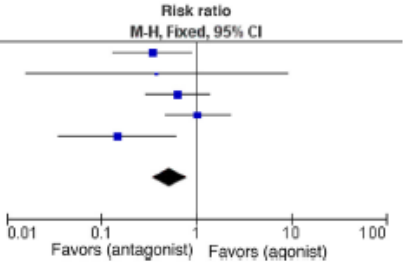


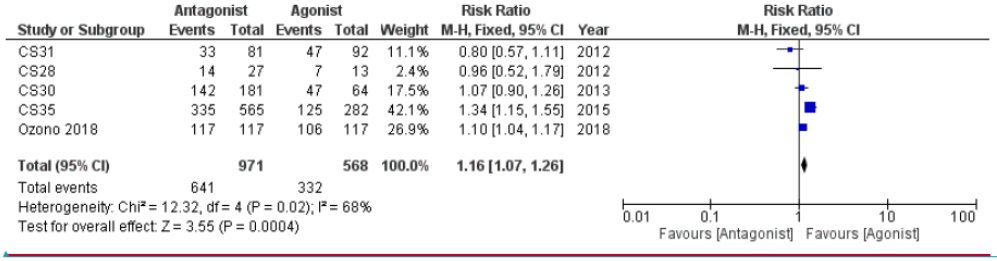
Fig. 3 – (A) Injection site reaction rates, (B) fatigue rates, (C) musculoskeletal events, and (D) cardiovascular events in patients who received gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists.
CI = confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel.

Table 2 – Adverse effects of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonist included in meta-analysis.

Study	Year	Arm	N	AEs (%)	SAEs (%)	Injection site reaction (%)	Fatigue (%)	Musculoskeletal events (%)	Fracture (%)	Cardiovascular events (%)
CS21	2008	Degarelix	409	81	11	40	4.9	11	0.5	1.7
Klotz et al [4]		Agonist	401	78	14	0.5	6.5	19	1.5	5.0
CS28	2014	Degarelix	27	52	0	22	7.4	0	0	0
Anderson et al [12]		Agonist	13	54	7.7	0	0	0	0	0
CS30	2013	Degarelix	181	79	3.9	33	5.5	0	0	0
Mason et al [7]		Agonist	64	73	0	1.6	9.4	0	0	0
CS31	2012	Degarelix	81	39	1.2	15	-	4.6	0.2	0
Axcrona et al [13]		Agonist	92	48	7.1	0		7.4	0.4	1.1
CS35	2012	Degarelix	565	60	10	31	4.6	4.6	0.2	2.5
Tombal et al [15]		Agonist	282	44	12	1.4	5.3	9.2	0.4	3.9
CS37	2015	Degarelix	225	92	14	48	18	24	0	5.8
Higano et al [11]		Agonist	178	89	10	18	18	21	0.6	5.6
Ozono et al [14]	2018	Degarelix	117	100	13	75	8.5	5.1	-	-
		Agonist	117	91	14	6.0	3.4	4.3		
Margel et al [9]	2019	Degarelix	41	-	-	-	-	-	-	4.8
		Agonist	39							33

AE = adverse effect; SAEs = serious adverse effect.

Supplementary Figure 2A. Adverse effects (AEs) in patients who received gonadotropin-releasing hormone agonists (goserelin only) or antagonists



Supplementary Figure 2B. Injection site reaction rates in patients who received gonadotropin-releasing hormone agonists (goserelin only) or antagonists

Anmerkung/Fazit der Autoren

GnRH antagonist is associated with lower all-cause mortality rates and cardiovascular events as compared with GnRH agonists, based on trials having relatively short follow-ups and assessing cardiovascular events as secondary endpoints. There was no significant difference in dropout rates, fatigue, or musculoskeletal events between these two forms of ADT. On the contrary, injection site reactions were higher in patients treated with GnRH antagonist. While such data provide physicians with useful information for patient counseling about the potential benefits and risks of GnRH antagonist and agonist, such conclusions should be interpreted carefully within the context of the aforementioned limitations.

Di Nunno V et al., 2020 [4].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC)

Intervention:

- new hormonal agent or other compounds in addition to ADT

Komparator:

- nicht definiert

Endpunkte:

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

- published between 01 January 2012 to 15 September 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool for risk of bias assessment in randomized trials

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

Table 1 Description of studies included in meta-analysis

GETUG-AFU-15 [5, 6]

Randomized, open-label, Phase 3 trial evaluating androgen-deprivation therapy (ADT) ± docetaxel (75 mg/m^2) in patients with radiologically proven mHSPC

Primary endpoint: overall survival (OS)

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

No. of patients

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

Median follow-up

83.9 months

Primary endpoint (mOS)

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

Secondary endpoints (bPFS, rPFS)

0.69 (95% CI, 0.55–0.87; $p = 0.002$);

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

CHAARTED [7, 8]

Randomized, open-label, Phase 3 trial evaluating androgen-deprivation therapy (ADT) ± docetaxel (75 mg/m^2) in patients with radiologically proven mHSPC

Primary endpoint: overall survival (OS)

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

No. of patients

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

Median follow-up

53.7 months

Primary endpoint (mOS)

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

Secondary endpoints (TCRPC)

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

STAMPEDE [9]

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

No. of patients

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

Median follow-up

43 months

Primary endpoint (mOS)

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

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

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

Secondary endpoints (FFS)

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

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

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

LATITUDE [10]

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

Primary endpoints: OS, rPFS

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

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Table 1 (continued)

No. of patients
602 ADT + placebo + placebo arm, 597 ADT + abiraterone + prednisone arm

Median follow-up
30.4 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. rPFS)
1. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.62, 95% CI, 0.51–0.76, $p < 0.001$)
2. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.47, 95% CI, 0.39–0.55, $p < 0.001$)

Secondary endpoints (1. time to the next "skeletal-related event", 2. bPFS, 3. time to next treatment, 4. time to initiation of chemotherapy and 5. time to pain progression)
1. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0. 70, 95% CI 0.54–0.92, $p = 0.009$)
2. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.30, 95% CI 0.26–0.35, $p < 0.001$)
3. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.42, 95% CI 0.35–0.5, $p < 0.001$)
4. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.44, 95% CI 0.35–0.56, $p < 0.001$)
5. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.70, 95% CI 0.58–0.83, $p < 0.001$).

STAMPEDE [11]

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

No. of patients
957 ADT arm, 960 ADT + abiraterone + prednisone arm

Median follow-up
40 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. FFS)
1. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.63, 95% CI 0.52–0.76, $p < 0.001$)
2. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.29, 95% CI 0.25–0.34, $p < 0.001$)

Secondary endpoints (1. adverse events, 2. symptomatic skeletal events, 3. PFS, prostate cancer specific survival and 4. quality of life)
1. ADT vs ADT + Abiraterone + prednisone (Grade 3–5 AEs occurred in 33% and 47% respectively)
2. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.46, 95% CI 0.37–0.58, $p < 0.001$)
3. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.40, 95% CI 0.34–0.47, $p < 0.001$)
4. Not reported

ARCHES [14]

Phase III randomized, placebo-controlled clinical trial comparing ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (160 mg) in patients with mHSPC. Primary endpoint was rPFS and OS. Secondary endpoints are: bPFS, time to new anticancer treatment, PSA undetectable rate, objective response rate (ORR), time to deterioration in urinary symptoms. To date only data of rPFS final analysis and interim OS analysis have been published

No. of patients
576 ADT + placebo arm, 574 ADT + enzalutamide arm

Median follow-up
Not reported

Primary endpoints (1. mOS, 2. rPFS)
1. Only result of interim analysis reported (immature follow up)
2. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (HR = 0.39, 95% CI 0.30–0.50, $p < 0.0001$)

Secondary endpoints (1. bPFS, 2. time to new anticancer treatment, 3. PSA undetectable rate, 4. objective response rate, 5. time to deterioration in urinary symptoms):
1. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (HR 0.19, 95% CI 0.13–0.26, $p < 0.0001$)
2. ADT + placebo vs ADT + Enzalutamide (HR 0.28, 95% CI 0.20–0.40, $p < 0.0001$)
3. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (17.6% vs 68.1%, $p < 0.0001$)
4. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (63.7% vs 83.1%, $p < 0.0001$)
5. Not reported

Table 1 (continued)

ENZAMET [13]

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

No. of patients:
562 ADT, 563 ADT + enzalutamide arm

Median follow-up:
34 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. PFS):
1.ADT vs ADT + enzalutamide arm (HR 0.67, 95% CI 0.52–0.86, $p = 0.002$)
2.ADT vs ADT + enzalutamide arm (HR clinical PFS = 0.40, 95% CI 0.33–0.49 $p < 0.0001$)

Secondary endpoints (1. bPFS, 2. clinical PFS, and 3. safety)
1. ADT vs ADT + enzalutamide arm (HR clinical PFS = 0.39, 95% CI 0.33–0.47 $p < 0.0001$)
2. ADT vs ADT + enzalutamide arm (HR clinical PFS = 0.40, 95% CI 0.33–0.49 $p < 0.0001$)
3 ADT vs ADT + enzalutamide arm (34% vs 42%)

TITAN [12]

Double-blind, Phase 3 trial comparing apalutamide (240 mg) to placebo in addition to standard ADT in patients with mHSPC. Previous docetaxel treatment was allowed. Primary endpoints were OS and rPFS. Secondary endpoint were: time to cytotoxic chemotherapy, time to pain progression, time to chronic opioid use, time to skeletal-related event
Randomization was performed considering also the presence of high or low volume disease (high volume disease defined as defined as the presence of visceral metastases or at least four bone lesions with at least one lesion located beyond the vertebral bodies and pelvis)

No. of patients
527 ADT + placebo, 525 ADT + apalutamide

Median follow-up
22.7 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. rPFS)
1. ADT + placebo vs ADT + apalutamide (HR 0.67; 95% CI 0.51–0.89, $p = 0.005$)
2. ADT + placebo vs ADT + apalutamide (HR 0.48, 95% CI 0.39–0.60, $p < 0.001$)

Secondary endpoints (*1. time to cytotoxic chemotherapy, 2. time to pain progression, 3. time to chronic opioid use, 4. time to skeletal-related event, 5. bPFS*)
1. ADT + placebo vs ADT + apalutamide (HR 0.39, 95% CI 0.27–0.56, $p < 0.0001$)
2. Not performed
3 Not performed
4. Not performed
5. ADT + placebo vs ADT + apalutamide (HR 0.26, 95% CI 0.21–0.32, $p < 0.0001$)

Qualität der Studien:

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

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

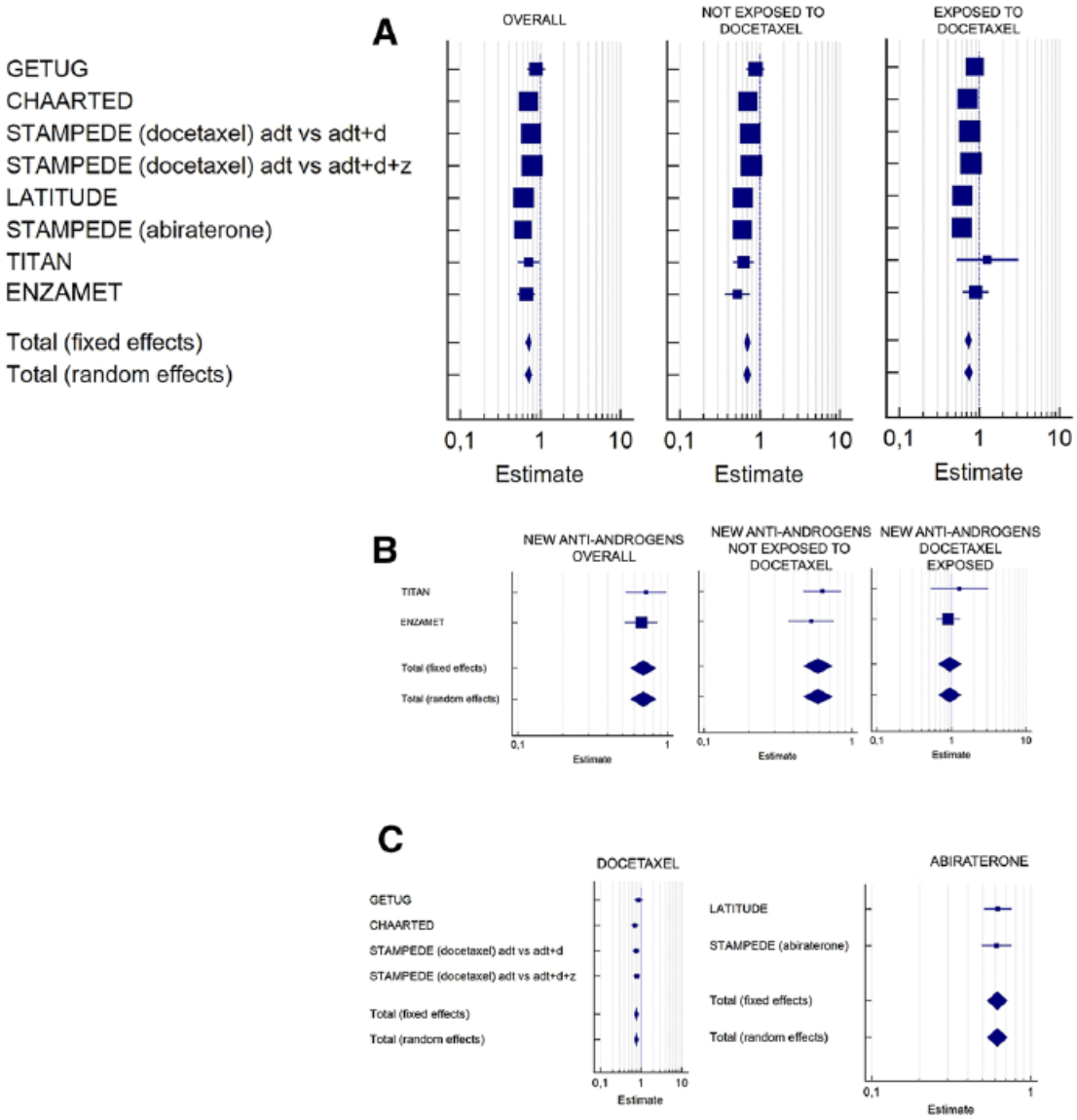
Studienergebnisse:

- Overall survival (OS) analysis among patients with metastatic hormone sensitive prostate cancer.

  a All patients included, including patients not previously exposed to docetaxel, patients previously exposed to docetaxel.

  b New anti-androgens overall, exposed and not previously exposed to docetaxel.

c OS result among metastatic patients receiving docetaxel; OS result among metastatic patients receiving abiraterone

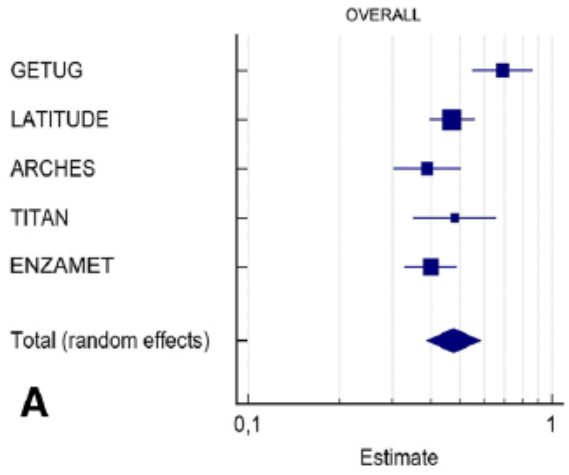


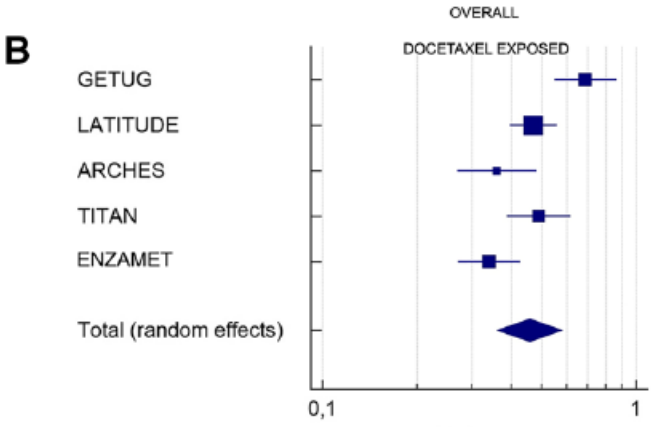
- Radiological progression-free (rPFS) analysis.

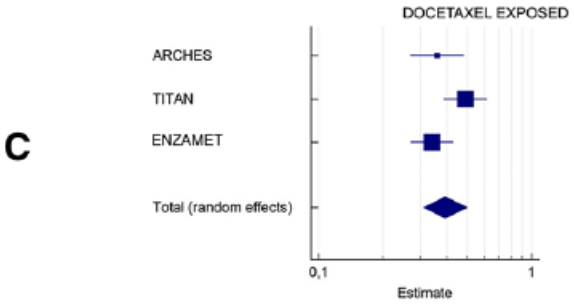
  a All studies reporting rPFS.

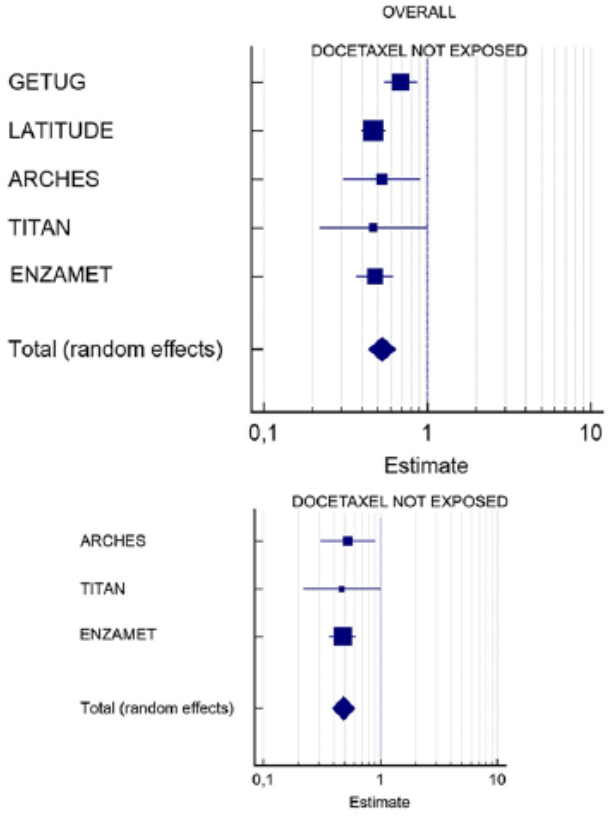
  b All studies including patients who received docetaxel before experimental treatment, all studies including patients not exposed to docetaxel.

  c New anti-androgen treatment among patients who did not receive docetaxel and among patients previously exposed to docetaxel


OVERALL
GETUG
LATITUDE
ARCHES
TITAN
ENZAMET
Total (random effects)
A
0,1
1
Estimate


B
OVERALL
DOCETAXEL EXPOSED
GETUG
LATITUDE
ARCHES
TITAN
ENZAMET
Total (random effects)
0,1
1
Estimate


DOCETAXEL EXPOSED
ARCHES
TITAN
ENZAMET
Total (random effects)
C
0,1
1
Estimate



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

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

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

Among patients treated with apalutamide or enzalutamide, the survival benefit was confirmed in previously untreated patients (pooled random HR 0.587, 95% CI, 0.467–0.736, p < 0.001, I2 = 0.00%, p = 0.46; Fig. 2b.2) but no survival benefit emerged in patients exposed (concomitant or subsequently) with docetaxel (pooled random HR 0.948, 95% CI 0.671–1.338, p = 0.760, I2 = 0%, p = 0.48; Fig. 2b.3).

Regarding rPFS analyses, we considered five of eight studies selected [5, 6, 10, 12–14] (three studies did not report data on rPFS [7–9, 11]). Overall, the administration of experimental compounds resulted in prolonged rPFS in overall cohort (pooled random HR: 0.475, 95% CI 0.390–0.579, p < 0.001). Heterogeneity was statistically significant with an I2 value of 74%, p = 0.004 (Fig. 3a). The radiological progression-free advantage was also achievable including patients previously untreated (Fig. 3b.1) and exposed (concomitant or subsequently) with docetaxel to docetaxel (in this case Heterogeneity was statistically significant. I2 value: 81.62%, p = 0.0002; Fig. 3b.2).

When we consider only the three studies with a cohort of previously treated patients, the rPFS advantage was available in all patients, previously untreated patients (Fig. 3c.2) and previously treated patients (or patients who receivedconcomitant docetaxel) (Fig. 3c.3). An extensive summary of the results achieved for this aim are available in the Supplementary Material.

In bPFS analyses, we collected data provided by four of eight studies [5, 6, 10, 13, 14]. In this analyses, administration of experimental compounds (docetaxel, enzalutamide or abiraterone) resulted in a significant improvement of bPFS, although heterogeneity was statistically significant ($I2 = 93.99\%$, $p < 0.0001$). Similar results have been observed when analysis was restricted to patients who received hormonal experimental compounds ($I2 = 85.9\%$, $p = 0.0008$) or enzalutamide ($I2 = 92.38\%$, $p = 0.0003$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Results of our meta-analysis suggest that:

• Patient selection is essential before treatment planning. Indeed, some patients do not benefit from a specific treatment (such as docetaxel for patients with low tumor volume or enzalutamide/apalutamide in patients previously exposed to chemotherapy)

• Disease assessment may be an important issue to consider before treatment planning. Low Gleason score may be associated with lowest effect of abiraterone on survival. The presence of visceral metastases should discourage the adoption of apalutamide or enzalutamide.

• Toxicity profile of agents should be carefully considered, and administration of enzalutamide/apalutamide may be a treatment of choice in frail patients. The cardiotoxicity of abiraterone should be considered in patients with high number of cardiovascular comorbidities, while patients with hematopoietic dysfunction or higher risk of infective disease should be discouraged from the adoption of docetaxel in this setting.

Iacovelli R et al., 2018 [8].

The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer

Fragestellung

The cardiovascular toxicity related to abiraterone and enzalutamide has been previously studied by our group. In this analysis, we aim to update our previous findings related to abiraterone and enzalutamide, including the new available evidence, both in castration-resistant and hormone-sensitive prostate cancer.

Methodik

Population:

- castration-resistant and hormone-sensitive prostate cancer

Intervention:

- abiraterone, enzalutamide

Komparator:

- nicht präspezifiziert

Endpunkte:

The cardiovascular toxicity considered included both arterial hypertension and cardiovascular toxicity. The latter was defined as the onset of any adverse cardiac event signs and symptoms.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE/PubMed, the Cochrane Library, and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) University Meeting abstracts for citations
- from 2013 to June 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad 5-item scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 7; covered a total of 8660 patients

Charakteristika der Population:

- Among them, 2878 patients were treated with abiraterone and 1854 with enzalutamide in the experimental arms, whereas 3928 received a placebo ± prednisone in the control arms.

Table 1 Main Characteristics of the Included Studies

Trial	Year	Previous Docetaxel	Required ADT	Experimental Arm		Control Arm		Median Treatment Duration, mos Exp./Ctr.	Median Follow-up, mos	CTCAE Version	Jadad Score
				No. Pts	Therapy	No. Pts	Therapy				
COU-AA-301	2012	Yes	Yes	791	Abiraterone + P 10 mg	394	Placebo + P 10 mg	8.0/4.0	12.8	3	5
COU-AA-302	2013	No	Yes	542	Abiraterone + P 10 mg	540	Placebo + P 10 mg	15.0/9.0	22.0	3	5
AFFIRM	2012	Yes	Yes	800	Enzalutamide	399	Placebo	8.3/3.0	14.4	4	5
PREVAIL	2014	No	Yes	872	Enzalutamide	845	Placebo	16.6/4.6	22.0	4	5
TERRAIN	2016	No	Yes	184	Enzalutamide	191	Bicalutamide	11.7/5.8	20.0/16.7	4	5
LATITUDE	2017	No	Yes	597	Abiraterone + P 5 mg	602	Placebo + P 5 mg	24/14	30.4	4	5
STAMPEDE	2017	No	Yes	948	Abiraterone + P 5 mg	960	NA	10.1/8.9	NA	NA	3

Abbreviations: ADT = androgen deprivation therapy; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ctr. = control group; Exp. = experimental group; mos = months; No. = number; NA = not available; P = prednisone; pts = patients.

Qualität der Studien:

- Siehe oben: Charakteristika der Studien

Studienergebnisse:

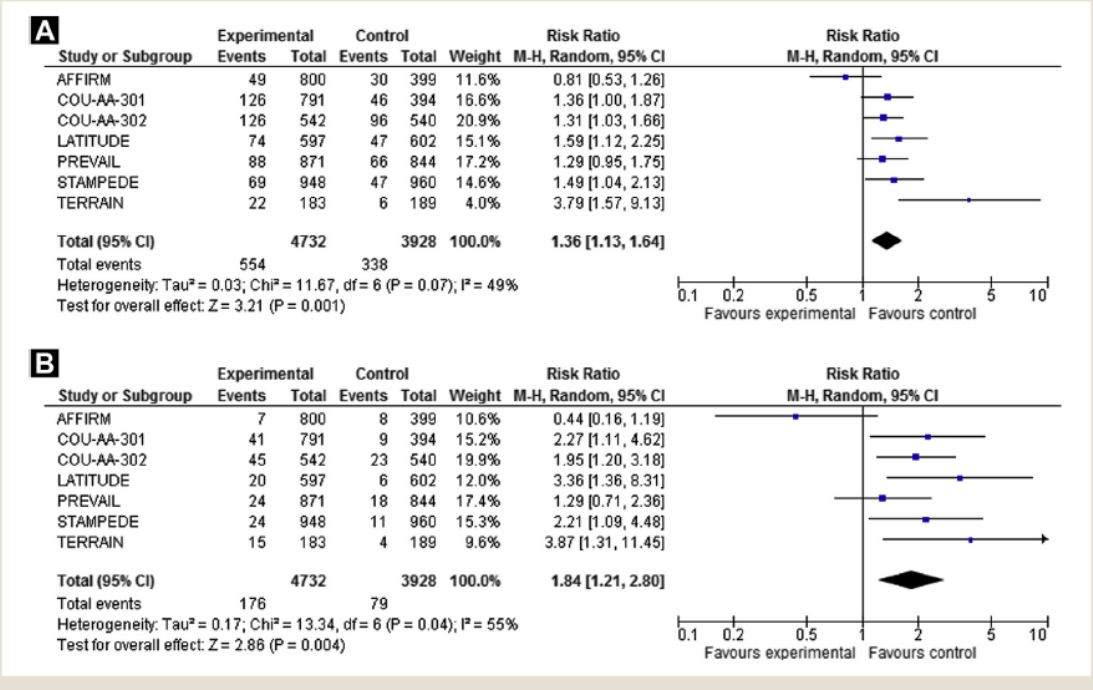
- **Cardiac Toxicity**

In the experimental arm, the incidence of all-grade cardiac events was 11.7%, whereas in the control arm, it was 8.6%. Treatment with new hormonal agents increased the risk of all-grade toxicity by 36% (random effect: RR, 1.36; 95% CI, 1.13-1.64; P = .001). There was significant heterogeneity (chi^2, 11.7; P = .07; I^2, 49%). The incidence of high-grades cardiac events was 3.7% in the experimental arms and 2.0% in the control arms. Treatment with new hormonal agents significantly increased the risk of high-grades cardiac toxicity (random effect, RR, 1.84; 95% CI, 1.21-2.80; P = .004), significant heterogeneity was found (chi^2, 13.3; P = .04; I^2, 56%) (Figure 2).

The incidence of all-grade and high-grade cardiac toxicity by the abiraterone was 13.7% and 4.5%, respectively; these were significantly increased compared with placebo (RR, 1.41; 95% CI, 1.21-1.64; P < .001 and RR, 2.22; 95% CI, 1.60-3.07; P < .001) (Table 2).

The incidence of all-grade and high-grade cardiac toxicity by the enzalutamide was 8.6% and 2.5%, respectively; these were not significantly increased compared with placebo (RR, 1.25; 95% CI, 0.99-1.59; P = .3 and RR, 1.28; 95% CI, 0.45-3.66; P = .7) (Table 2). No differences were found in the RR of both all-grade (P = .9) and high-grade (P = .3) cardiac toxicity between abiraterone and enzalutamide.

Figure 2 Relative Risk for All-grade (A) and High-grade (B) Cardiac Toxicity in Patients Treated With New Hormonal Agents or Control



Abbreviations: CI = confidence interval; df = degrees of freedom.

When studies performed in patients with HSPC were compared with those performed in patients with CRPC, patients treated with abiraterone with CRPC have significant major incidence of highgrade cardiac toxicity events compared with patients with HSPC, but no increase of all-grades cardiac toxicity was found. The same evidence was found for patients treated with placebo (see Supplemental Table 1 in the online version).

Supplemental Table 1 Incidence of Cardiac Toxicity Based on Type of Disease (ie, HSPC vs. CRPC)

Disease	Incidence, %	χ^2	*P* Value
High-grade cardiac toxicity abiraterone			
HSPC	2.85	21.55	<.001
CRPC	6.45		
All-grade cardiac toxicity abiraterone			
HSPC	9.2	56.27	>.05
CRPC	19.9		
High-grade cardiac toxicity placebo			
HSPC	1.09	16.60	<.001
CRPC	3.43		
All-grade cardiac toxicity placebo			
HSPC	6.0	59.10	>.05
CRPC	15.2		

Abbreviations: CPRC = castration-resistant prostate cancer; HSPC = hormone-sensitive prostate cancer.

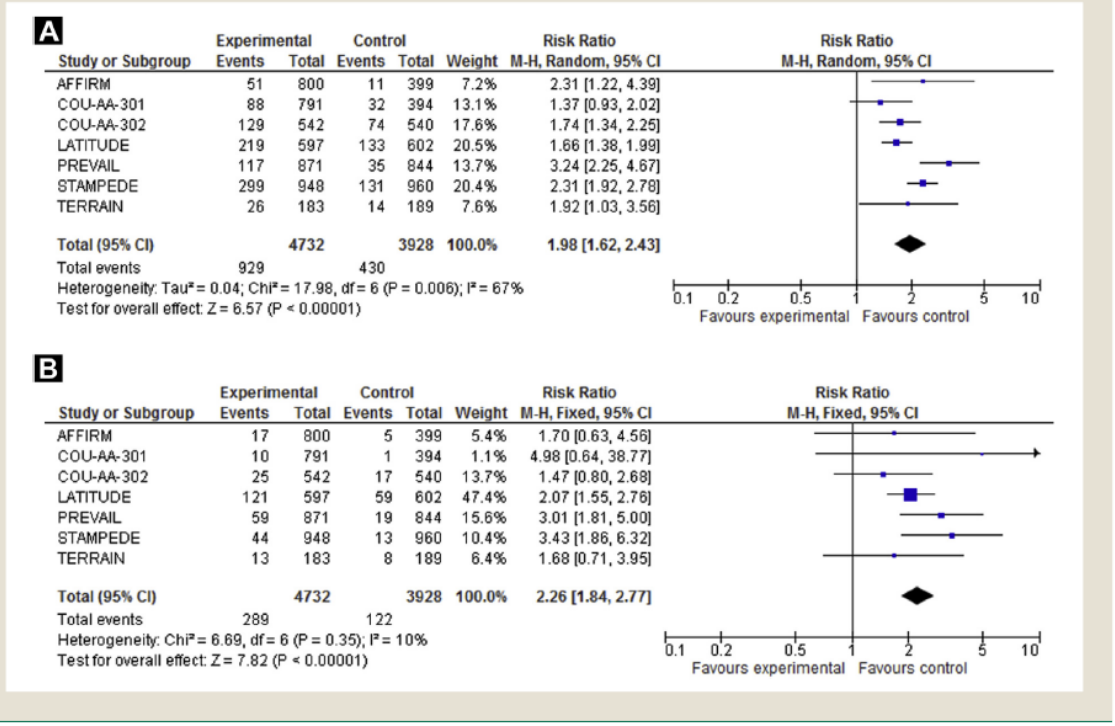
- **Hypertension**

In the experimental arms, the incidence of all-grade hypertension was 19.6%, whereas in the control arms, it was 10.9%. Treatment with new hormonal agents increased the risk of all-grade hypertension by 98% (random effect, RR, 1.98; 95% CI, 1.62-2.43; P = .001). There was significant heterogeneity (chi^2, 12.0; P = .006; I^2, 67%). The incidence of high-grade hypertension was 6.1% in the experimental arms and 3.1% in the control arms. Treatment with new hormonal agents more than doubled the risk of high-grade hypertension (fixed effect, RR, 2.26; 95% CI, 1.84-2.77; P < .001); no significant heterogeneity was found (chi^2, 6.68; P = .35; I^2, 10%) (Figure 3).

The incidence of all-grade and high-grade hypertension by the abiraterone was 26.2% and 6.9%, respectively; these were significantly increased compared with placebo (RR, 1.79; 95% CI, 1.45-2.21; P < .001 and RR, 2.19; 95% CI, 1.73-2.78; P < .001) (Table 2).

The incidence of all-grade and high-grade hypertension by the enzalutamide was 10.5% and 4.8%, respectively; these were significantly increased compared with placebo (RR, 2.66; 95% CI, 1.94-3.66; P < .001 and RR, 2.44; 95% CI, 1.64-3.63; P < .001) (Table 2). A significant difference was found in the RR for all-grade (P = .04) but not for high-grade (P ¼ .7) hypertension between abiraterone and enzalutamide.

Figure 3 Relative Risk for All-grade (A) and High-grade (B) Hypertension in Patients Treated With New Hormonal Agents or Control



Abbreviations: CI = confidence interval; df = degrees of freedom.

When studies performed in patients with HSPC were compared with those performed in patients with CRPC, patients treated with abiraterone for HSPC have major incidence of hypertension, but the difference was not significant. When the incidence of hypertension was compared in patients treated with placebo, patients with HSPC have a significantly increased incidence of adverse events compared with patients with CRPC (see Supplemental Table 2 in the online version).

Supplemental Table 2	Incidence of Hypertension Based on Type of Disease (ie, HSPC vs. CRPC)		
Disease	**Incidence, %**	**χ^2**	***P* Value**
High-grade hypertension abiraterone			
HSPC	10.7	71.78	>.05
CRPC	2.6		
All-grade hypertension abiraterone			
HSPC	33.5	111.95	>.05
CRPC	16.3		
High-grade hypertension placebo			
HSPC	4.6	12.10	<.001
CRPC	1.9		
All-grade hypertension placebo			
HSPC	16.9	14.27	<.001
CRPC	11.3		

Abbreviations: CPRC = Castration-resistant prostate cancer; HSPC = hormone-sensitive prostate cancer.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Abiraterone was found to significantly increase the risk of both cardiac toxicity and hypertension, whereas enzalutamide significantly increases only the risk of hypertension. No differences were found based on the dose of prednisone used with abiraterone. The major limitation of this study is that data are available only as aggregate, and no single-patient information could be analyzed.
- Conclusions: Abiraterone and enzalutamide significantly increase the incidence and RR of cardiovascular toxicity in patients affected by metastatic prostate cancer. Follow-up for the onset of treatment-related cardiovascular events should therefore be considered in these patients.

  Clinical Practice Points:

  - Abiraterone and enzalutamide are standard therapies for treatment of metastatic PC. Cardiovascular toxicity has not been well-addressed for these molecules.
  - In this meta-analysis, we found that these 2 drugs increased the risk of cardiac toxicity by 36% for all-grade and by 84% for high- grade events. In addition, the risk of arterial hypertension was increased by 100% for all-grade events and by 220% for highgrade events.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- nicht präspezifiert

Komparator:

- nicht präspezfiziert

Endpunkte:

- HRQOL outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

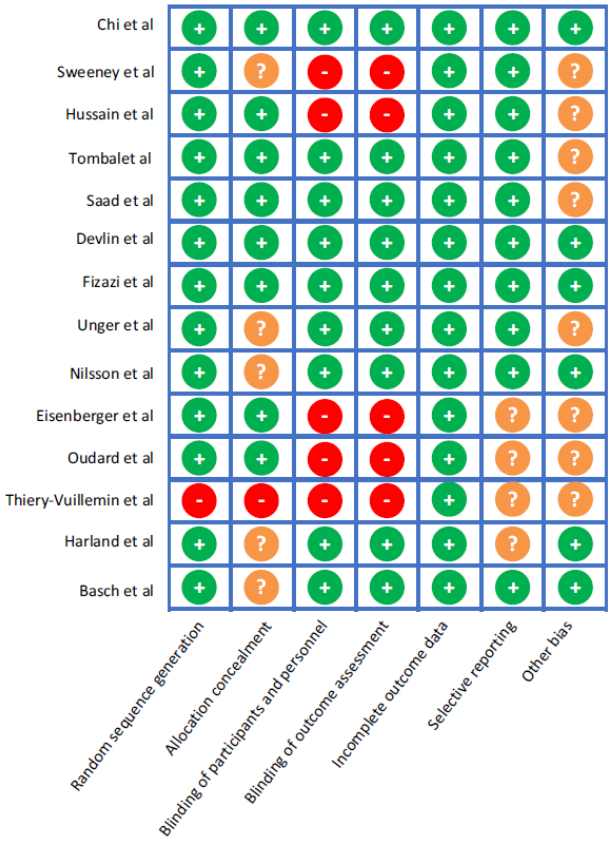
Study	Intervention	Phase	n	Follow-up	Tool	HRQOL baseline	Main findings
Hussain et al (2013) [16]	IADT vs CADT	III	1162	Up to 15 mo	SWOG QOL questionnaire	NR	Net differences in primary SWOG QOL outcomes after 15 mo: erectile dysfunction –3% (IADT) vs 2% (CADT), p = 0.12; high libido 13% (IADT) vs 3% (CADT), p = 0.46; vitality –2.02 (IADT) vs –3.02 (CADT), p = 0.45; mental health –0.64 (IADT) vs –1.10 (CADT), p = 0.69; physical functioning –2.68 (IADT) vs –5.72 (CADT), p = 0.04
Chi et al (2018) [18] (LATITUDE)	ABI vs PBO	III	1199	Median 30.9 mo (ABI) vs 29.7 mo (PBO)	FACT-P EQ-5D (–5 L)	FACT-P (total): ABI: 113 PBO: 112 EQ-5D–5 L (VAS): ABI: 74 PBO: 74	Median time to deterioration of FACT-P total score 12.9 mo (ABI) vs 8.3 mo (PBO), HR 0.85, 95% CI 0.74–0.99, p = 0.032; EQ-5D VAS: better general health status for ABI vs PBO, same findings for EQ-5D utility score
Morgans et al (2018) [19] (E3805 CHAARTED)	DOC + ADT vs ADT	III	790	Up to 12 mo	FACT-P (FACT-Taxane)	FACT-P (total): DOC: 119 ADT: 119	Net differences in FACT-P total scores after 3 mo: –2.7 (DOC) vs –1.1 (ADT), p = 0.02; net differences in FACT-P total scores after 12 mo: –0.7 (DOC) vs –4.2 (ADT), p = 0.04; changes not considered clinically meaningful

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

Metastatic hormone-naive prostate cancer

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

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

The CHAARTED study reported oncological [3] as well as HRQOL outcomes [19] of 790 patients with mHNPC who were randomly assigned to receive either ADT or ADT in combination with docetaxel 75 mg/m2. HRQOL assessment was based on the FACT-P questionnaire. Missing data were up to 23% at the 12-mo assessment. The authors found a significant decline in FACT-P total scores after 3 mo for patients who underwent combination therapy ($p < 0.001$), with a consecutive rise in the longer-term assessment up to 12 mo. Consequently, patients receiving docetaxel showed significantly lower FACT-P total scores than patients with ADT monotherapy after 3 mo (net differences –2.7 vs –1.1, $p = 0.02$), but significantly higher FACT-P total scores after 12 mo (net differences –0.7 vs –4.2, $p = 0.04$). Notably, CHAARTED was an open-label study. Thus, as illustrated in Fig. 2, risk of bias assessment showed mixed results, especially regarding detection as well as performance bias. Notably, baseline FACT-P total scores were slightly higher within the CHAARTED [19] than in the LATITUDE cohort [17].

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Feyerabend S et al., 2018 [5].

Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis

Fragestellung

Androgen deprivation therapy (ADT) has long been the gold standard for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Clinical trials have demonstrated significant survival benefits when docetaxel (DOC) or abiraterone acetate (AA) and prednisone (P) are added to ADT, necessitating comparison of these combination treatments. […] A key question is whether AA þ P or DOC holds an advantage over the other when combined with ADT in patients with mHSPC.

Methodik

Population:

- patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)

Intervention:

ADT + docetaxel (DOC) or abiraterone acetate (AA) and prednisone (P)

Komparator:

- ADT

Endpunkte:

- overall survival (OS),
- radiographic progressionfree survival (rPFS) and
- quality of life (QoL) measured by the Brief Pain Inventory, and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate questionnaire

Recherche/Suchzeitraum:

- keine Angabe (Supplements nicht auffindbar)

Qualitätsbewertung der Studien:

- wurde durchgeführt (siehe unten); keine Angabe zum Bewertungsverfahren (Supplements nicht auffindbar)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4

Charakteristika der Population:

Overview of trials included in the NMA.

	GETUG-AFU 15 [8,9]	CHAARTED [5–7,34]	LATITUDE [2]	STAMPEDE [3,10,25,26]
NCT number	NCT00104715	NCT00309985	NCT01715285	NCT00268476
Accrual years	2004–2008	2006–2012	2013–2014	ADT arm: 2006–2017 AA arm: 2012–2013 DOC arm: 2006–2013
Patient population	Patients with mHSPC	Patients with mHSPC	Patients with NDx HRD mCNPC	Patients with NDx metastatic, node-positive or high-risk locally advanced PC
Therapy	• DOC + ADT (75 mg/m^2 every 3 weeks for up to nine cycles) • ADT alone (LHRH receptor agonist alone or combined with non-steroidal antiandrogens or orchiectomy)	• DOC + ADT (75 mg/m^2 every 3 weeks for six cycles) • ADT alone (LHRH receptor agonist or an LHRH receptor antagonist or orchiectomy; antiandrogens were given at the investigators' decision)	• AA + P + ADT • ADT alone (LHRH or surgical castration + placebo)	**DOC vs. ADT comparison** • DOC + SoC (75 mg/m^2 every 3 weeks for six cycles) + P (10 mg daily) • SoC (ADT ± radiotherapy) **AA vs. ADT comparison** • AA + P + SoC • SoC (ADT ± radiotherapy) **AA vs. DOC comparison** • AA + P + SoC • DOC + SoC (75 mg/m^2 every 3 weeks for six cycles) + P (10 mg daily)
Number of patients with mCNPC/mHSPC	385/385 (100%)	790/790 (100%)	1199/1199 (100%)	DOC vs ADT comparison: 1086/1086 (100%) AA vs ADT comparison: 1002/1002 (100%) AA vs. DOC comparison: 342[a]/342 (100%)
Patients with newly diagnosed mCNPC/mHSPC	272/385 (71%)	575/790 (73%)	1199/1199 (100%)	DOC vs. ADT comparison: 1037/1086 (95.5%) AA vs. ADT comparison: 941/1002 (93.9%) AA vs. DOC comparison: 342[a]/342 (100%)
Patients with HVD[b]	183/385 (48%)[c]	513/790 (65%)[b]	955/1199 (79·6%)[c]	NR
Gleason score of 8–10	216/385 (56%) (ITT) NR (HVD subgroup)	484/790 (61.2%) (ITT) 323/513 (63%) (HVD subgroup)	1170/1199 (97.6%) (HRD ITT) 927/955 (97%) (HRD&HVD)	DOC vs. ADT comparison: 1246/1776 (70.2%) (ITT; M1 population NR) AA vs. ADT comparison: 1436/1917 (74.9%) (ITT; M1 population NR) AA vs. DOC comparison: NR
ECOG performance status of 0–1	NR	778/790 (98.5%) (ITT) 503/513 (98%) (HVD subgroup)	1157/1199 (96%) (HRD ITT) 916/955 (96%) (HRD&HVD)	NR
Prior adjuvant hormonal therapy	Permitted if ADT discontinued 12 months before study entry	Permitted if ADT was ≤24 months in duration and progression had occurred >12 months after completion of therapy	Prior pharmacotherapy, radiation therapy or surgery for metastatic PC was not permitted, except for up to 3 months of ADT or one course of palliative radiation or surgical therapy	Permitted if ADT discontinued 12 months before the study entry and ≤12 months in duration
Median follow-up	83.9 months	53.7 months	30.4 months	DOC vs. ADT comparison: 43 months AA vs. ADT comparison: 40 months AA vs. DOC comparison: 48 months

NMA, network meta-analysis; AA, abiraterone acetate; ADT, androgen deprivation therapy; DOC, docetaxel; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HVD, high-volume disease; ITT, intention-to-treat; LHRH, luteinising hormone–releasing hormone; mCNPC, metastatic castration-naïve prostate cancer; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; NDx, newly diagnosed; NR, not reported; OS, overall survival; P, prednisone; PC, prostate cancer; PSA, prostate-specific antigen; SoC, standard of care; ZA, zoledronic acid.

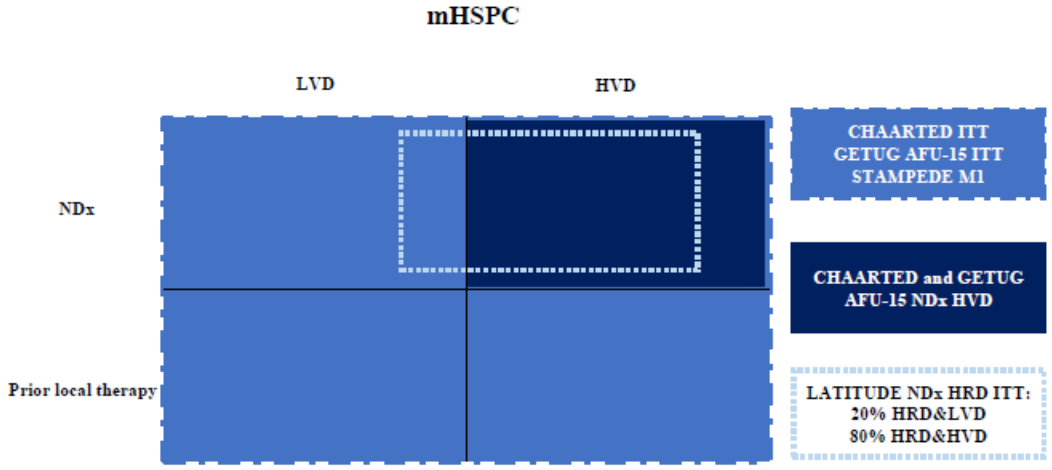
[a] Number of patients with metastatic PC at randomisation, who were randomised contemporaneously to the AA + P + ADT and DOC + P + ADT arms.

[b] High-volume disease defined as visceral metastases and/or ≥4 bone metastases with at least one metastasis beyond the pelvis or vertebral column.

[c] High-volume disease was retrospectively defined in the GETUG-AFU 15 and LATITUDE trials following the CHAARTED definition.

Overview of patient populations from the trials included in the NMA:

Patients with at least two of the following criteria were considered to have HRD: Gleason score >8; presence of three or more lesions on a bone scan and presence of measurable visceral metastasis (excluding lymph node disease). Patients with evident visceral metastases and/or four or more bone metastases of which at least one was outside the vertebral column and pelvis were classified as having HVD in CHAARTED, a definition that was used to identify patients in the GETUG-AFU 15 and LATITUDE trials. NMA, network meta-analysis; HRD, high-risk disease.

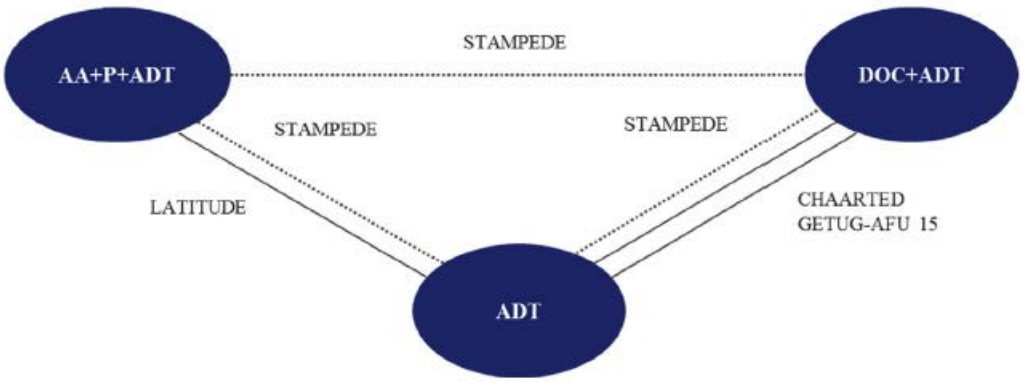


Qualität der Studien:

According to the risk-of-bias assessment, GETUGAFU 15 [8,9] and LATITUDE [2] had low overall risk of bias, whereas CHAARTED [5e7] was found to have a high overall risk (selection and performance bias).

Studienergebnisse:

Network diagram. Continuous lines in this network represent the trials contributing to the main analyses. Dotted lines represent the trials contributing to the exploratory analyses. Of note, the three arms from STAMPEDE trial were treated as three separate trials. AA, abiraterone acetate; ADT, androgen deprivation therapy; DOC, docetaxel; P, prednisone.



Efficacy results: OS

An 8% relative reduction in mortality was observed for the ITT population with NDx HRD treated with AA + P + ADT in LATITUDE [2] compared with patients with NDx HVD treated with DOC þ ADT (HR 0.92 [95% CrI: 0.69, 1.23]), with the Bayesian probability of AA þ P þ ADT being the better treatment found to be 71.8%. Using the LATITUDE NDx HRD&HVD population resulted in an HR of 0.85 (95% CrI: 0.63, 1.14; probability of being better: 86.7%).

Efficacy results: rPFS

Results based on the LATITUDE [2] NDx HRD ITT population showed AA þ P þ ADT to be associated with a 24% reduction in the risk of radiographic progression or death compared with

DOC + ADT (HR 0.76 [95% CrI: 0.53, 1.10]) and the Bayesian probability of AA + P þ ADT being the better treatment was 92.9%. Using the LATITUDE NDx HRD&HVD population, the results were somewhat more in favour of AA + P + ADT (HR 0.71 [95% CrI: 0.49, 1.02]; probability of being better: 96.8%).

QoL results

For the NDx HRD ITT population from LATITUDE [2], there was a significant improvement in BPI scores of AA + P + ADT compared with DOC +ADT at all time points analysed (3, 6, 9 and 12 months), and the Bayesian probability of AA + P + ADT being the better treatment ranged from 88.0% to 100.0%. For analyses involving the NDx HRD ITT population from LATITUDE [2], the mean difference in CFB in FACT-P total score was 4.2 (95% CrI: 1.18, 7.21) for AA+P+ADTcomparedwithDOC+ADTat 3 months, bn with a 99.7% Bayesian probability of AA þ P + ADT being the better treatment. Findings at 6, 9 and 12 months also suggested an improved QoL with AA þ P + ADT compared with DOC + ADT, with the probability for AA + P +ADT being the better treatment ranging from 92.3% to 97.0% across time points.

Results remained consistent for both the BPI and FACT-P when the NDx HRD ITT population from LATITUDE [2] was replaced with the NDx HRD&HVD population from LATITUDE.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our analyses showed that AA + P + ADT is at least as effective as DOC + ADT in reducing the risk of death in men with mHSPC, while it is associated with a reduced risk of disease progression and an improved QoL compared with DOC + ADT. Various supplementary analyses including the different populations from LATITUDE [2] resulted in largely consistent findings.

Lei JH et al., 2016 [10].

Androgen-deprivation therapy alone versus combined with radiation therapy or chemotherapy for nonlocalized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

a systematic review of the published RCTs to compare the long-term survival outcomes, safety, and QoL of ADT alone versus in combination with other approaches (e.g., RT or chemotherapy), in patients with locally advanced and metastatic PCa

Methodik

Population:

- study population or subpopulation included locally advanced or metastatic PCa patients
- Locally advanced PCa was defined as clinical stage T3/4 N0/X M0 disease or clinical T2 tumors with either PSA >40 ng ml−1, or T2 and PSA >20 ng ml−1 with a Gleason score >8. Studies were excluded if patients suffered metastatic hormone refractory PCa or had been prior treated for PCa, with the exception of ADT

Intervention / Komparator:

- comparison between ADT alone and ADT plus other approaches (e.g., RP, RT, or chemotherapy)

Abkürzungen: androgen-deprivation therapy (ADT), except for radical prostatectomy (RP) and radiation therapy (RT);

Endpunkte:

- reported quantitative data of disease control or
- survival outcomes, e.g., overall survival (OS),
- progression-free survival (PFS),
- cancer-specific mortality (CSM),
- and so on.

Recherche/Suchzeitraum:

- We simultaneously used three databases of OvidSP to search (date: August 4, 2014) relevant studies: Ovid MEDLINE® (1946 to present), EMBASE® (1974 to August 1, 2014), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials® (June 2014) at West China Hospital.

Qualitätsbewertung der Studien:

- According to the recommendations of the Cochrane collaboration, the quality of the included studies was assessed based on the study design, conduct, and analysis, and each study was evaluated using a three-point scale: yes (low risk of bias), no (high risk of bias) and unclear

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 7, darunter n= 4 für metastasiertes PCa

Charakteristika der Population (nur metastasiertes PCa):

Table 1: Characteristics of included studies (*n*=8)

Study ID	*Study design/ comparison of treatment*	*Sites*	*Population[a] of PCa*	*ADT/RT/chemotherapy regimen*	*Median follow-up*	*End-points of survival or tumor control*
Studies included metastatic PCa						
Gravis *et al.*[14]	RCT/ADT versus ADT+D	29 centers in France and one in Belgium	Patients with noncastrate metastatic PCa	ADT: Orchiectomy or LHRH-agonists, alone or combined with nonsteroidal anti-androgens Chemotherapy: 9 cycles of D 75 mg m^{-2} on the first day of each 21 days cycle	50 months	OS, PFS
Sweeney *et al.*[15]	RCT/ADT versus ADT+D	US (called ECOG-3805 trial)	Patients with noncastrate metastatic PCa	ADT: Not mentioned Chemotherapy: D dosed 75 mg m^{-2} every 3 weeks for 6 cycles within 4 months of starting ADT	29 months	OS
Noguchi *et al.*[16]	RCT/ADT versus ADT+E	Kurume, Kumamoto and Mie in Japan	Newly diagnosed metastatic PCa	Chemotherapy: E 560 mg day^{-1} ADT: Goserelin 3.60 mg or leuprolide acetate 3.75 mg. Flutamide 125 mg	26 months	OS, CSS, ORR
Hoshi *et al.*[17]	RCT/ADT versus ADT+E	The affiliated hospitals of the Tohoku	Untreated stage D1 or D2 PCa	ADT: Not strictly defined Chemotherapy: E 560 mg day^{-1} treatment was continued until deterioration	ADT versus ADT+E 76.3 versus 92.3 weeks	OS, ORR

[a]Based on the TNM-classification 1992. PSA recurrence: Defined as an increase of PSA of 2 ng ml^{-1} or more above nadir. PSA response: Defined as serum PSA ≤0.2 ng ml^{-1} after 3 months of treatment. PSA progression: Defined by a rising PSA concentration of >5 ng ml^{-1} or reaching on-study value (minimum 1 ng ml^{-1}). ORR: overall response rates: (Complete response [normalization of the PSA level and in patients with measurable disease, disappearance of all lesions without the occurrence of new ones]+partial remission [a decrease of ≥50% in the sum of the products of the longest diameters of all measurable lesions persisting for ≥4 weeks, improvement in bone scan findings, and reossification of lytic lesions, in addition to no increase in the size of any existing lesions and no appearance of new lesions]). PCa: prostate cancer; RCT: randomized controlled trial; EBRT: external beam radiotherapy; ADT: androgen-deprivation therapy; D: docetaxel; DE: docetaxel-estramustine; E: estramustine; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GnRH: gonadotropin-releasing hormone; LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone; OS: overall survival; OM: overall mortality; PFS: progression-free survival; CSS: cancer-specific survival; CSM: cancer-specific mortality; LR: locoregional recurrence; DM: distant metastases; PSA: prostate-specific antigen; RT: radiation therapy

Qualität der Studien:

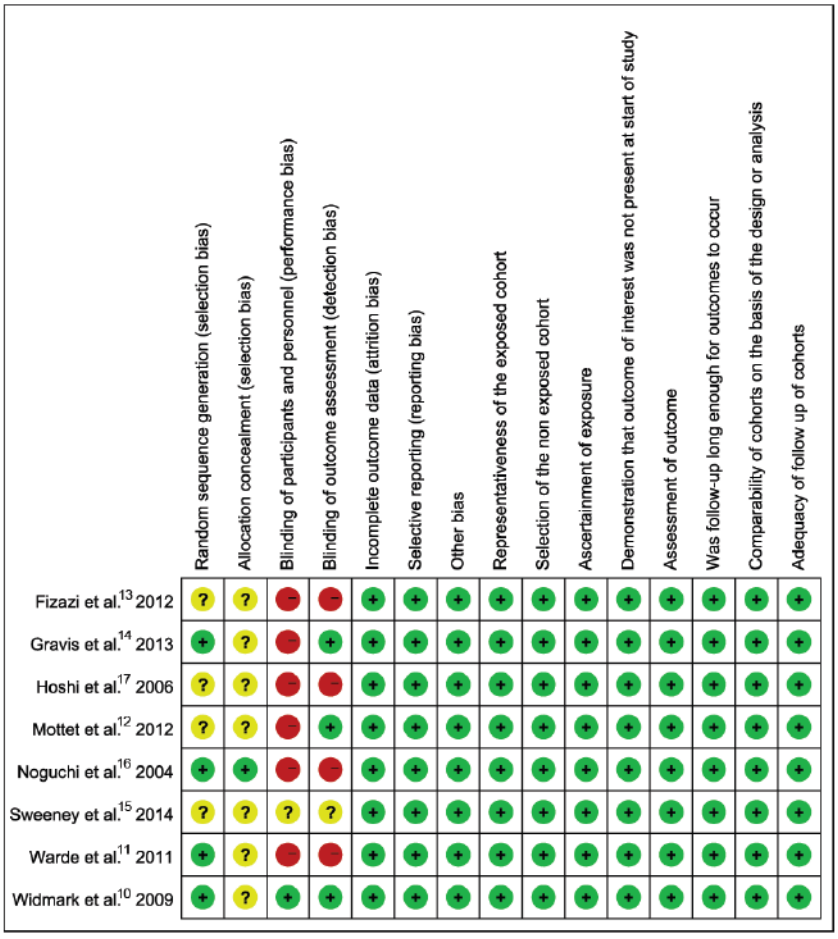


Figure 2: Quality evaluation for each included studies.

Studienergebnisse:

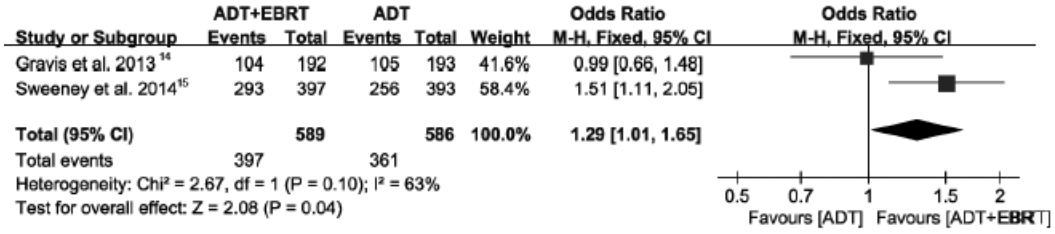
Studies included metastatic prostate cancer (n = 4)

- Androgen-deprivation therapy versus androgen-deprivation therapy plus docetaxel (n = 2)

  The RCT by Gravis et al.14 enrolled 385 patients with metastatic noncastrate PCa. They were randomized to receive ADT alone (n = 193) or ADT plus docetaxel (n = 192). Median OS had no differences (P = 0.955), but median PFS was longer for combined group (P = 0.015). All the 72 serious adverse events reported were in the combined group, of which the most frequent were neutropenia (40 [21%]), febrile neutropenia (6 [3%]), and abnormal liver function tests (three [2%]). All the four treatment-related deaths occurred in the combined group. Another RCT by Sweeney et al.15 included the same population but with a large scale, 393 in ADT arm and 397 in the combined group. The median OS was longer for combined group (P = 0.0006). Particularly for the “high volume” subgroup (visceral metastases and/or 4 or more bone metastases), a prolonged median OS of 17 months was achieved when docetaxel was added (P = 0.0012). All the toxic reaction occurred in the combined group:

  2% for Grade (G) 3/4 Neutropenic fever, 2% for G3 neuropathy, and only one case for treat-related death. The pooled OR of OS for the two trials was 1.29 (95%CI 1.01–1.65) with a moderate heterogeneity (I2 = 63%) when compared ADT plus RT with ADT (P = 0.04) (Figure 4).

Figure 4: Forest plot of pooled odds ratio when compared androgen-deprivation therapy alone versus combined with docetaxel for metastatic prostate cancer.



- Androgen-deprivation therapy versus androgen-deprivation therapy plus estramustine (n= 2)

  Noguchi et al.16 randomly divided 57 patients with newly diagnosed metastatic PCa into two groups, receiving ADT alone and ADT plus estramustine. They found that ADT plus estramustine showed longer clinical CSS than ADT alone (P = 0.03), although there was no difference in the OS and response rate of tumor (P = 0.796 and P > 0.05). Serious side effects only occurred two in the combination group and one in ADT alone group for cardiovascular disorders and one in the ADT alone group for diarrhea. A similar study by Hoshi et al.17 found that OS was significantly prolonged in the combination group (P = 0.0394). However, the response rate of tumor had no differences between groups (P = 0.6723). Both treatment groups tolerated treatment well. Side effects were 7/26 (26.9%) in the ADT group and 14/31 (45.2%) in the combination group, with no significant difference (P = 0.2517) observed between the groups. Serious side effects (grade 3 or higher) were rather low, only one in each group for cardiovascular disorders and two in the combination group for GI toxicity. The detailed results of long-term survival for all studies were summarized at Table 2.

Table 2: Results of long-term survival of included studies (*n*=8)

Study ID	*Comparison of therapy/ simple size*	*Death counts (ADT alone vs combination)*	*End-points (95% CI) (ADT alone vs combination)*					
			OS	*PFS*	*CSS*	*LR/DM/PSA recurrence or progression or response*	*Other end-points*	*Report[§] of toxicity or QoL*
Studies included								
Studies included metastatic PCa								
Gravis *et al.*[14]	ADT versus ADT+D 193 versus 192	88 *vs.* 88	Median OS: 54.2 *vs.* 58.9 months, *P*=0.955	15.4 *vs.* 23.5 months, *P*=0.015	NA	NA	NA	Toxicity
Sweeney *et al.*[15]	ADT versus ADT+D 393 versus 397	137 *vs.* 104	Median OS: 42.3 *vs.* 52.7, *P*=0.0006	NA	NA	NA	NA	Toxicity
Noguchi *et al.*[16]	ADT versus ADT+E 28 versus 29	11 *vs.* 14	OS: 11/28 *vs.* 14/29, 27.8 versus 35.9 months, *P*=0.796	12/28 *vs.* 17/29; 14.6 *vs.* 25.4 months, *P*=0.03	NA	NA	ORR: 55 (12/28) *vs.* 76% (22/29), *P*>0.05	Toxicity
Hoshi *et al.*[17]	ADT versus ADT+E 31 versus 26	NA	5 years OS: 45.8% *vs.* 64.1%, *P*=0.039	NA	NA	NA	ORR: 65.2% (15/23) *vs.* 69.2% (18/26) *P*=0.6723	Toxicity

[§]Data were calculated according to the phoenix definition-the event of biochemical progression was established when an increase of 2 ng ml^{-1} above the PSA nadir occurred; [¶]Dates in details were shown in result section of manuscript. NA: not applicable; CI: confidence interval; QoL: quality-of-life; ADT: androgen-deprivation therapy; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; CSS: cancer-specific survival; LR: locoregional recurrence; DM: distant metastases; PSA: prostate specific antigen; D: docetaxel; DE: docetaxel-estramustine; E: estramustine; EBRT: external beam radiotherapy; HR: hazard ratio; PCa: prostate cancer; CSM: cancer-specific mortality; ORR: overall response rates

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, for locally advanced PCa, the addition of RT to long-term ADT can improve the outcomes of survival and tumor control with fully acceptable adverse effects and QoL than ADT alone; however, added DE to ADT lacks data related to the long-term outcomes on relapse and survival. For newly diagnosed metastatic hormonally sensitive PCa, particularly for cases with visceral metastases and/or 4 or more bone metastases, the concurrent use of docetaxel plus ADT was necessary. It is too soon to say that ADT plus estramustine is better than ADT alone for metastatic PCa.

Liu M et al., 2019 [13].

Comparative clinical effects and cost-effectiveness of maximum androgen blockade, docetaxel with androgen deprivation therapy and ADT alone for the treatment of mHSPC in China

Fragestellung

the objective of this study is to compare the clinical effects of Doc-ADT, MAB and ADT alone based on a network meta-analysis (NMA) for the treatment of patients with mHSPC and to conduct a cost–effectiveness analysis (CEA) to identify the most cost-effective treatment strategy from the perspective of the Chinese healthcare system.

Methodik

Population:

- patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Intervention/ Kontrolle:

- maximum androgen blockade (MAB),
- docetaxel to androgen deprivation therapy (Doc-ADT) and
- ADT alone

Endpunkte:

- nicht präspezifiziert

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane Library were searched for trials published in English; the Chinese databases CNKI and WanFang were searched for trials published in Chinese
- up to 30 January 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We identified nine trials [10,16–23] involving a total of 5168 patients: 951 (18%) patients receiving Doc-ADT, 1462 (28%) patients receiving MAB and 2755 (53%) patients receiving ADT alone.

Charakteristika der Population:

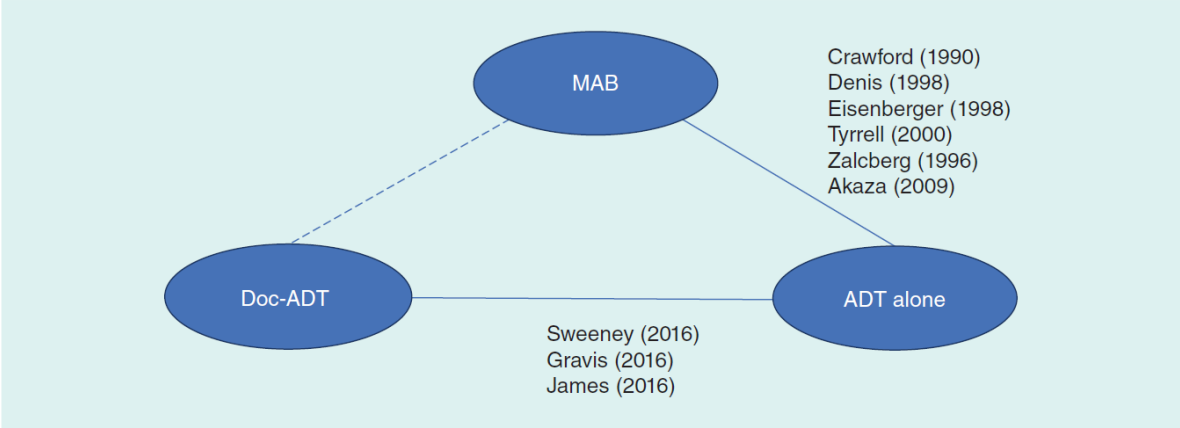


Figure 1. Network of evidence and included studies.
Doc-ADT: Docetaxel to androgen deprivation therapy; MAB: Maximum androgen blockade.

Noted that the STAMPEDE trial [23] includes about 30% patients with M0 disease, thus we only used the subgroup of patient in mHSPC in the analysis. An NMA flowchart and details of the included studies are provided in the Supplementary Material.

[weitere Daten im Supplementary Material nicht hinterlegt]

Qualität der Studien:

- Keine Angabe

Studienergebnisse:

NMA is a meta-analysis in which multiple treatments (three or more) are compared using both direct comparisons of interventions within RCTs and indirect comparisons across trials based on a common comparator. The reported adjusted hazard ratios (HRs) of the clinical outcomes were our preferred outcome measures because they account for censoring, incorporate time-to-event information, and may be adjusted for covariables [15]. If HRs were not reported in a study, we used Wood's method [15] to incorporate the count statistics with HR statistics in a

single analysis. The method avoids potential selection bias and misleading results caused by the selective inclusion of studies and accounts for the correlation among relative treatment effects in trials with more than two treatment groups [16]. Correlations among relative treatment effects in multi-arm trials are preserved by converting the relative treatment effect estimates (the HRs) to arm-specific outcomes (hazards). The deviance information criteria (DIC) was used to compare fit between the fixed- and random-effects models, with lower DIC values being preferred. In addition, sensitivity analyses were performed to determine the probability that each treatment will receive each possible ranking (first best, second best, etc.). The NMA was performed withWinBUGS 1.4.3 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK). We provide the WinBUGS codes for the NMA in the Supplementary Material.

Overall survival & progression-free survival

All nine studies reported the count of deaths, and six studies [10,17,19,20,22,23] also reported HRs of death. Overall, there were a total of 3232 deaths: 1466 in the intervention arms (447 for patients receiving Doc-ADT; 1019 for patients receiving MAB) and 1767 in the ADT-alone arms. Six trials, involving 4556 enrolled patients, contributed to the PFS analysis [10,17,19,20,22,23]. Four of these trials [10,20,22,23] reported both HRs and the counts of progression, and the other two trials [17,19] reported only the counts of progression. We selected the fixed-effects model as the best model because it yielded a lower DIC value than the random-effects model for both OS (DIC: 15.077 for fixed-effects model, 16.106 for random-effects model) and PFS (DIC: 8.819 for fixed-effects model, 10.357 for random-effects model). The results are presented in Figure 2.

The pooled HR assessing OS was 0.782 (95% CI: 0.696–0.877) for Doc-ADT versus ADT alone, 0.897 (95% CI: 0.816–0.981) for MAB versus ADT alone, and 0.873 (95% CI: 0.743–1.002) for Doc-ADT versus MAB. The pooled HR assessing PFS was 0.628 (95% CI: 0.566–0.695) for Doc-ADT versus ADT alone, 0.824 (95% CI: 0.701–0.962) for MAB versus ADT alone and 0.762 (95% CI: 0.616–0.907) for Doc-ADT versus MAB.

Sensitivity analysis of NMA results

We then conducted a sensitivity analysis of the NMA results. Figure 3 represents the uncertainty in the analysis, showing the probability that each treatment will receive each possible ranking (1st best, 2nd best, etc.). For OS, there was a very high probability (96%) thatDoc-ADT is themost efficacious treatment; there was a 4% probability that it is the second-best treatment. For PFS, the probability of Doc-ADT being the most effective treatment was 100%.

Treatment-related toxicity

We originally sought to examine the odds of treatment-related toxicity as measured by Grade 3–5 adverse events (AEs) in a post hoc analysis. However, we found substantial differences in definitions and ratings among studies and thus considered it inappropriate to perform an NMA on AEs.

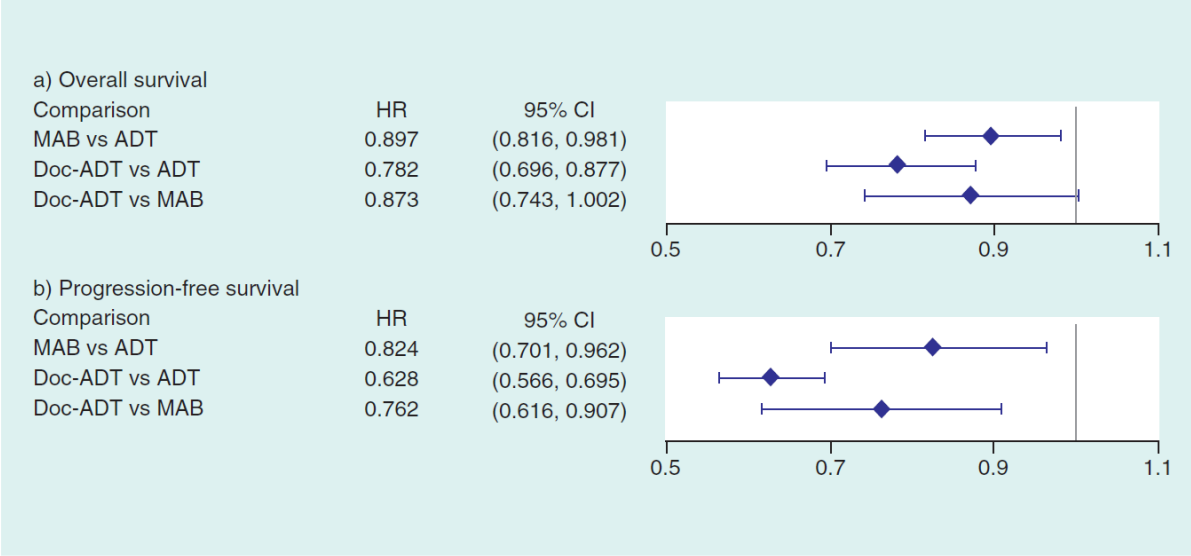


Figure 2. Forest plot of NMA results for OS and PFS.
Doc-ADT: Docetaxel to androgen deprivation therapy; HR: Hazard ratio; MAB: Maximum androgen blockade; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Among the three investigated therapies, Doc-ADT was associated with the best OS and PFS outcomes in mHSPC patients.

Hinweis:

Der Bezug auf China ergibt sich allein aus einer im Review enthalten gesundheitsökonomischen Analyse, deren Ergebnisse hier nicht dargestellt sind. Für die Nutzen-/Risiko-Bewertung wurde keine Einschränkung auf in China durchgeführte Studien vorgenommen.

Ramos-Esquivel A et al., 2016 [20].

Androgen-deprivation therapy plus chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinica ltrials

Fragestellung

To assess the efficacy and toxicity of androgen-deprivation therapy (ADT) plus chemotherapy in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer.

Methodik

Population:

- patients newly diagnosed metastatic prostate cancer

Intervention:

- chemotherapy plus ADT

Komparator:

- ADT alone

Endpunkte:

- The primary outcome was OS, calculated from the date of randomization to the date of death.
- Secondary outcomes include the following: (1) biochemical progression-free survival (PFS) defined as an increase in the prostate-specific antigen (PSA) level of more than 50% above the nadir reached after the initiation of ADT or a PSA increase of 25% above the nadir incase of patients without a previous PSA decrease of 50%(with a minimum increase of 5ng/ml); (2) clinical PFS, in general, was considered as an increase of symptoms of bone metastases, progression according oRECIST criteriaversion 1.0, clinical deterioration due to cancer according tothe investigator's opinion or the occurrence of new bone lesions, which ever happen first, or one or more new bonelesions on bone scan or occurrence of anewsoft-tissuelesion.The aforementioned definitions varied among trials.
- We also evaluated the toxicity profile, defined as the number of patients experiencing any adverse drug reaction (ADR) according to the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute or the World Health Organization Criteria (the criteria used varied among trials).

Recherche/Suchzeitraum:

- electronic databases (MEDLINE, EMBASE, and The Cochrane Central Register of Controlled Trials)
- from January 2000 to October 1, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane CollaborationTool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 trials (n = 2 675)

Charakteristika der Population:

Table 1
Main characteristics of the included trials

First author	Noguchi [19]	Hoshi [20]	Millikan [21]	GETUG-AFU 15 Gravis [13]	E3805 Sweeney [14]	STAMPEDE James [15]
Patients' characteristics and definition of treatment						
Age	Not specified	<80 y	Not specified	>18 y	>18 y	No age restriction
Performance status	ECOG ≤ 2	ECOG ≤ 3	ECOG ≤ 2	Karnofsky ≥ 70%	ECOG 0–2	WHO 0–2
Stage	Metastatic prostate cancer (Stage D1 or D2 according to the 1983 American Cancer Society criteria)	Metastatic prostate cancer (Stage D1 or D2 according to the 1983 American Cancer Society criteria)	Nonlocalized prostate cancer. If increasing PSA after definitive treatment was the only evidence of metastatic prostate cancer, the PSA doubling time had to be at least 9 mo.	Metastatic prostate cancer	Metastasic prostate cancer	Any of: metastatic prostate cancer (M1); node-positive (N1) cancer; or at least 2 of the following criteria: (1) Stage T3/T4 (2) PSA ≥ 40 ng/ml (3) Gleason 8–10; or relapsing disease after radiotherapy o radical prostatectomy with at least one of the following criteria: (1) PSA ≥ 4 ng/ml and rising with doubling time less than 6 mo; (2) PSA ≥ 20 ng/ml (3) N positive or (4) M1
Tumor differentiation	ADT alone: Gleason 2–4: 9% Gleason 5–6: 55% Gleason 7–10: 36% Chemotherapy + ADT: Gleason 2–4: 3% Gleason 5–6: 59% Gleason 7–10: 38%	ADT alone: Well diff.: 13% Moderately diff.: 58% Poorly diff.: 29% Chemotherapy+ ADT: Well diff.: 6% Moderately diff.: 61% Poorly diff.: 32%	Not reported	ADT alone: Gleason 2–6: 7% Gleason 7: 34% Gleason 8–10: 59% Chemotherapy + ADT Gleason 2–6: 10 % Gleason 7: 35% Gleason 8–10: 55 %	ADT alone: Gleason 4–6: 6% Gleason 7: 24% Gleason 8–10: 70% Chemotherapy + ADT Gleason 2–6: 6 % Gleason 7: 27 % Gleason 8–10: 67 %	ADT alone[a]: Gleason ≤ 7: 24% Gleason 8–10: 68% Unknown: 8% Chemotherapy + ADT[a]: Gleason ≤ 7: 19% Gleason 8–10: 74% Unknown: 8%
PSA at randomization (ng/ml)	ADT alone: <40: 9% 40–200: 32% >200: 59% Chemotherapy + ADT: < 40: 18% 40–200: 31% >200: 51%	ADT alone: 230 (range: 1.8–5,930) Chemotherapy: 171.6 (range: 2.3–4,800)	ADT alone: <10: 24 10–20:18 20–100: 32 > 100: 25 Chemotherapy+ ADT: <10: 25% 10–20: 19% 20–100: 31% > 100: 24%	Median: ADT alone: 26 (IQR: 5–127) Chemotherapy + ADT: 27 (IQR: 5–106)	Median: ADT alone: 56.1 (range: 0.1–8,056) Chemotherapy + ADT: 50.9 (range: 0.2–8,540)	Median: ADT alone[a]: 65 (IQR: 60–70) Chemotherapy + ADT[a]: 70 (IQR: 27–181)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Previous treatment	Prior treatment was not allowed	Prior treatment was not allowed	Prior hormone therapy was allowed as adjuvant after definitive local therapy and it was given for 6 mo or less. The treatment must be completed at least 12 mo before initiating therapy for metastatic disease.	Prior chemotherapy for metastatic disease was not allowed. Prior chemotherapy or ADT, or both, were allowed in the neoadjuvant or adjuvant setting or in case of isolated PSA increase, but the treatment must be discontinued at least 12 mo before inclusion.	Prior docetaxel was not allowed. Adjuvant ADT was allowed if the duration was 24. mo or less, but must be completed at least 12 mo before entering the trial.	Prior chemotherapy and long-term ADT were not allowed. Antiandrogens were allowed to cover tumor flare. Adjuvant treatment was allowed but must be completed at least 12 mo before entering the trial (with a duration no longer than 12 mo).
Other exclusion criteria	Brain metastases, life expectancy less than 3 mo, another neoplasm or severe concomitant illness (renal, hepatic, cardiovascular, or neuropsychiatric disorders).	Another neoplasm and severe dysfunction in heart, liver, kidney, or bone marrow.	Patients with a history of vagotomy or who required continuous therapy with antacids, histamine receptor blockers, proton-pump inhibitors, terfenadine, astemizole, or cisapride. History of transient ischemic attack within the previous 6 mo, a requirement for regular antianginal therapy, or any history of deep venous thrombosis or pulmonary embolism.	Severe cardiac disease, surgical castration before metastatic disease occurred, brain metastases, peripheral neuropathy, history of another cancer in the past 5 y or another serious condition.	Patients with inadequate organ function (e.g., active cardiac disease, creatinine clearance less than 30 ml/min). Any surgery in the preceding 4 wk before randomization.	Metastatic brain disease or leptomeningeal disease; abnormal liver function; any contraindication to prednisolone, inflammatory bowel disease, symptomatic neuropathy grade II, any surgery in the past 4 wk, significant cardiovascular disease, prior exposure to abiraterone, enzalutamide, zolendronic acid, or other biphosphonate, history of seizures, loss of consciousness, transient ischemic attack, or previous stroke.
ADT (it was employed in both arms) (control group)	LHRH agonists + flutamide 125 mg t.i.d.	Endocrine therapy (not specified but included LHRH agonist or surgical castration ± antiandrogen therapy).	LHRH agonists or surgical castration. Use of antiandrogen was left to the discretion of the treating physician but it was not allowed if the patient received ketoconazole.	Orchiectomy or LHRH agonists, alone or combined with nonsteroidal antiandrogens.	Medical or surgical castration; use of nonsteroidal antiandrogens was allowed according to the discretion of the treating physician.	LHRH agonist or antagonist, or surgical castration. (use of antiandrogen drugs were permitted in the first versions of the protocol).
Chemotherapy (experimental group)	Estramustine 280 mg b.i.d. (duration not specified)	Estramustine 560 mg/d. Treatment was continued until patient desired discontinuation, serious side effects or progression.	3 Cycles (repeated every 8 wk) of: Ketoconazole 400 mg orally t.i.d. 7 d/wk in weeks 1,3, and 5; Doxorubicin 20 mg/m^2 administrated IV on days 1, 15 and 29; vinblastine 4 mg/m^2 administrated IV on days 8, 22, and 35; Estramustine 140 mg	Docetaxel (75 mg/m^2 IV day 1 every 3 weeks); up to 9 cycles + standard corticosteroids (no daily prednisone allowed).	Docetaxel (75 mg/m^2 IV day 1 every 3 weeks); up to 6 cycles plus standard dexametasone (no daily prednisone allowed).	Docetaxel (75 mg/m^2 IV day 1 every 3 weeks); up to 6 cycles plus standard dexametasone and prednisone 10 mg/d.

Table 1
Continued

First author	Noguchi [19]	Hoshi [20]	Millikan [21]	GETUG-AFU 15 Gravis [13]	E3805 Sweeney [14]	STAMPEDE James [15]
			PO t.i.d. 7 d/wk in weeks 2, 4, and 6 and hydrocortisone 20 mg PO AM and 10 mg PM.			
Enrollment	From June 1995–March 1998 n = 51	From July 1995–March 1998 n = 57	From September 1996–April 2003 n = 306	From October 2004–December 2008 n = 385	From July 2006–November 2012 n = 790	From October 2005–March 2013 n = 2,962 (n = 1,086 M+)
Timing of chemotherapy initiation	Not specified	Not specified	Up to 3 mo from hormonal therapy to randomization	Docetaxel within 2 mo of ADT start	Docetaxel within 4 mo of ADT start	Docetaxel within 12 wek of ADT start
Endpoints						
Objective	To investigate whether chemohormonal therapy with estramustine phosphate plus LHRH agonist has a more beneficial effect than the hormonal therapy with flutamide plus LHRH agonist for newly diagnosed patients with metastatic prostate cancer.	To investigate the clinical efficacy and the prolongation of survival with combination therapy of estramustine phosphate and endocrine therapy in untreated patients with progressive prostate cancer.	To test the hypothesis that three 8-wk cycles of ketoconazole and doxorubicin alternating with vinblastine and estramustine, given in addition to standard androgen deprivation, would delay the appearance of castrate-resistant disease.	To investigate the effects of the addition of docetaxel to androgen-deprivation therapy for patients with metastatic noncastrate prostate cancer.	To determine whether docetaxel therapy at the beginning of the ADT for metastatic hormone-sensitive prostate cancer would result in longer overall survival than that with ADT alone.	To assess if early use of active therapies may give a larger absolute benefit in overall survival.
Primary end point	Overall survival, objective response to treatment, and time to progression	Overall survival	Time to castrate-resistant progression	Overall survival	Overall survival	Overall survival
Secondary end points	Toxicity	Progression-free survival (defined by PSA increase) and toxicity	Overall survival and toxicity	Clinical progression-free survival, biochemical progression-free survival	PSA response, change of PSA over time, time to hormone refractory disease, time to clinical progression, and time to PSA progression	Quality of life, cost effectiveness, failure-free survival, toxicity, and skeletal-related events

diff. = differentiated; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IQR = interquartile range; LHRH = human luteinizing hormone–releasing hormone; WHO = World Health Organization.
[a]Data include M0 and M1 patients.

Qualität der Studien:

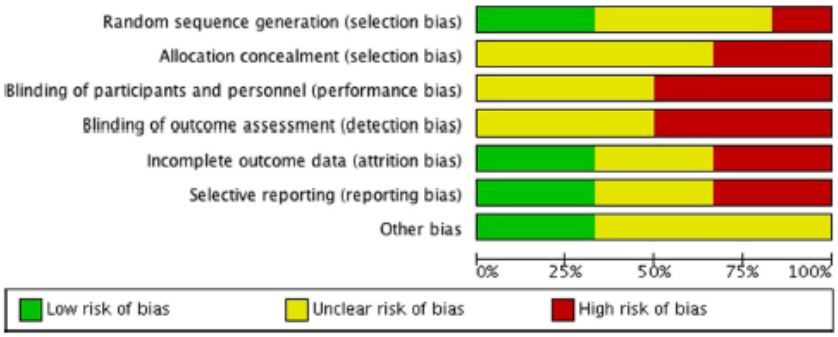


Fig. 5. Risk of bias (review author's judgments about each risk of bias item presented as percentages across all the included studies).

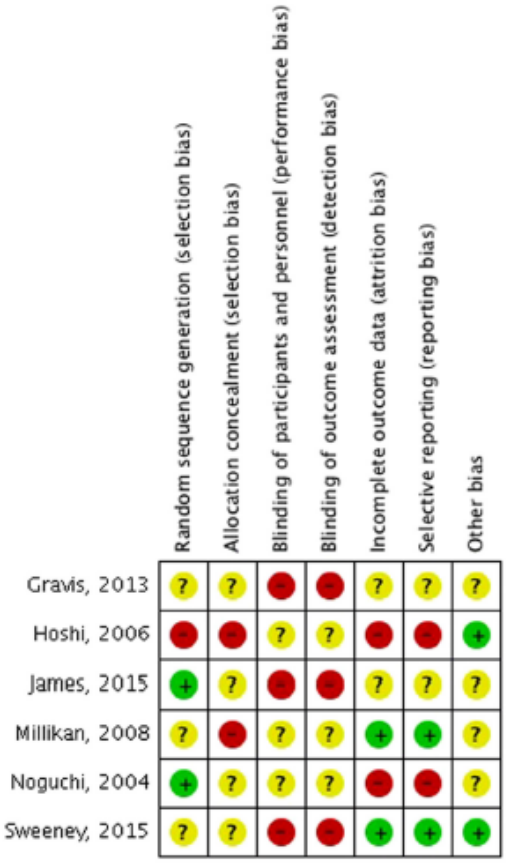


Fig. 6. Risk of bias summary (review author's judgments about each risk of bias item for each included study).

Studienergebnisse:

Overall results of the included trials

First author	Noguchi [19]	Hoshi [20]	Millikan [20]	GETUG-AFU 15 Gravis [9,13]	E3805 Sweeney [14]	STAMPEDE James [15]
Number of patients on ADT (control group)	22	26	149	193	393	1,184 (n = 724 M1)
Number of patients on ADT plus chemotherapy (experimental group)	29	31	137	192	397	592 (n = 362 M1)
Median follow-up	26 mo	Not reported	76.8 mo	82.9 mo[a]	28.9 mo	43 mo
Median number of chemotherapy cycles	Not reported	Not reported	3	8	6	6
Proportion of patients completing the planned chemotherapy scheme	75.8%	83.9%	80%	48%	86%	77%
Overall survival (OS) for metastatic patients	Events: Experimental group: 14 deaths Control group: 11 deaths Median OS: 35.9 mo (experimental) vs. 27.8 mo (control) HR = 1.15 (95% CI: 0.40–3.31) P = 0.796 (Estimated from data)	Events: 18 Deaths (both arms) Median OS: not reached (experimental) vs. 166 wk (control) HR = 0.38 (95% CI: 0.15–0.95) P = 0.0394 (Estimated from data)	Events: 156 Deaths (both arms) Median OS: 6.1 y (experimental) vs. 5.4 y (control) HR = 1.14 (95% CI: 0.83–1.56) P = 0.41 (Estimated from data)	Events[a]: 212 deaths (both arms) Median OS: 60.9 mo (experimental) vs. 46.5 mo (control) HR = 0.90 (95% CI: 0.70–1.20) P = 0.44	Events: Experimental group: 85 Deaths Control group: 144 deaths Median OS: 57.6 mo (experimental) vs. 44.0 mo (control) HR = 0.61 (95% CI: 0.47–0.80) P < 0.001	Events: Experimental group: 144 deaths Control group: 350 deaths Median OS: 60 mo (experimental) vs. 45 mo (control) HR = 0.76 (95% CI: 0.62–0.92), P = 0.005
Clinical progression-free survival	Median: 25.4 mo (experimental) vs. 14.6 mo (control) HR = 2.29 (95% CI: 1.08–4.83) P = 0.03 (Estimated from data)	Not reported	Median: 35 mo (experimental) vs. 24 mo (control) HR = 1.13 (95% CI: 0.85–1.50) P = 0.39 (Estimated from data)	Median: 23.5 mo (experimental) vs. 15.4 mo (control) HR = 0.75 (95% CI: 0.59–0.94) P = 0.015	Median: 33.0 mo (experimental) vs. 19.8 mo (control) HR = 0.61 (95% CI: 0.50–0.75) P < 0.001	Median not reported for the M1 subgroup HR = 0.61 (95% CI: 0.53–0.71) P < 0.001
Biochemical progression-free survival	Not reported	Median: 107 wk (experimental) vs. 48 wk (control) P = 0.3599	Not reported	Median: 22.9 mo (experimental) vs. 12.9 mo (control) HR = 0.70 (95% CI: 0.60–0.90) P = 0.005	Not reported	Not reported
Frequent adverse drug reactions	Chemotherapy plus ADT: Diarrhea grade 3 and 4: n = 1 (3.4%)	Chemotherapy plus ADT: Gastrointestinal toxicity grade 3 and 4: n = 2 (6.5%)	Chemotherapy plus ADT: Febrile neutropenia grade 3 and 4: n = 2 (1.5%); occurrence of any	Docetaxel plus ADT: Febrile neutropenia grade 3 and 4: n = 14 (7%)	Only reported for patients allocated to docetaxel plus ADT:	Docetaxel + ADT[b]: Febrile neutropenia grade 3 to 5: 15% Neutropenia: 12%

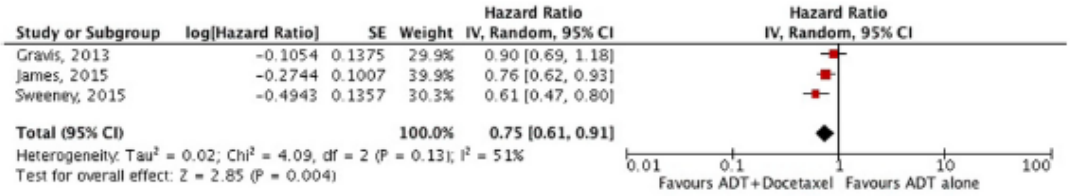


Fig. 2. Forest plot of hazard ratios for overall survival from the selected RCT comparing docetaxel plus ADT vs. ADT alone in patients with hormone-sensitive prostate cancer.

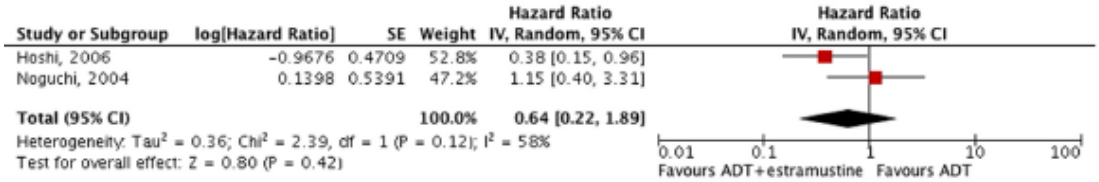


Fig. 3. Forest plot of hazard ratios for overall survival from the selected RCT comparing estramustine plus ADT vs. ADT alone in patients with hormone-sensitive prostate cancer.

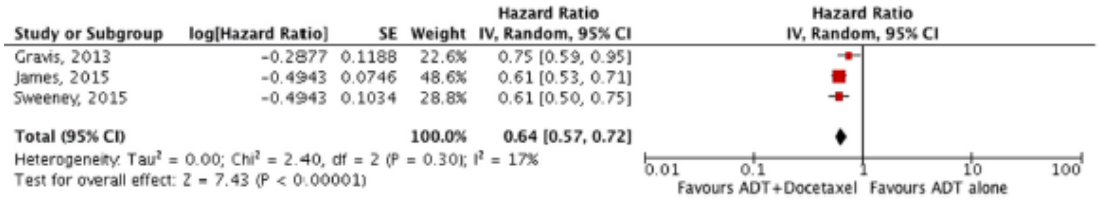


Fig. 4. Forest plot of hazard ratios for clinical progression-free survival from the selected RCT comparing chemotherapy plus ADT vs. ADT alone in patients with hormone-sensitive prostate cancer.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our analysis shows an OS benefit of combining docetaxel- based chemotherapy with ADT inpatients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. Thisb benefit was not detected with other cytotoxic agents. A longer follow-up of the current trials would clarify which patients benefit the most from this approach.

Rydzewska LHM et al., 2017 [21].

Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

There is a need to synthesise the results of numerous randomised controlled trials evaluating the addition of therapies to androgen deprivation therapy (ADT) for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). This systematic review aims to assess the effects of adding abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone (AAP) to ADT.

Methodik

Population:

- men with mHSPC

Intervention:

- ADT plus AAP

Komparator:

- ADT

Endpunkte:

- The primary outcome was OS, defined as the time from randomisation to death from any cause.
- The secondary outcomes were progression-free survival (PFS), defined as the time from randomisation to first evidence of symptomatic clinical progression or radiological progression or death (excluding biochemical (prostatespecific antigen [PSA]) progression) and failure-free survival (FFS), defined as time to first biochemical (PSA), clinical or radiological progression.
- Further secondary outcomes were grade IIIeIV and grade V toxicity (as defined in each trial).

Recherche/Suchzeitraum:

- With no restriction on language, LHMR, SB and CLV searched MEDLINE, Embase, clinicaltrials.gov and the Cochrane Central Register of Controlled Trials
- to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- To assess the risk of bias of included trials, based on the outcome of OS, we also sought information on the method of randomisation sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, personnel and outcome assessment, completeness of outcome data and whether all key outcomes were reported/available.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- three eligible trials, one of which was still recruiting (PEACE-1 (NCT01957436)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of studies eligible trials.

Trial	Accrual dates	Number of M1 patients	*De novo* or relapsed M1?	Control	Treatment	Median age (range)	Gleason score of 8–10 (%)	Performance status 0–1 (%)	Median follow-up (survival)
STAMPEDE [12] (Arm A versus arm G) M1 patients only	11/2011–01/2014	1002	*De novo* (95%) or relapsed after local therapy (5%)	ADT (LHRH agonist or antagonist or orchiectomy)	ADT + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg/d)	67 (62 –72)	737 (74%)	988 (97%)	41 months
LATITUDE [11]	02/2013–12/2014	1199	*De novo*	ADT (LHRH agonists or orchiectomy)	ADT + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg/d)	67 (33 –92)	1170 (98%)	1157 (96%)	30.4 months
PEACE-1[a] (NCT01957436) (patients not receiving docetaxel in addition to ADT)	11/2013–to date	≈476 expected	*De novo*	ADT (LHRH agonist or antagonist or orchiectomy)	ADT + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (10 mg/d)	Not yet available	Not yet available	Not yet available	Not yet available
				ADT (LHRH agonist or antagonist or orchiectomy) + radiotherapy (74 Gy, 37 fractions)	ADT + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (10 mg/d) + radiotherapy (74 Gy, 37 fractions)				
PEACE-1[b] (NCT01957436) (patients receiving docetaxel in addition to ADT)	11/2015–ongoing	Target ≈650 (≈300+ accrued to date)		ADT (LHRH agonist or antagonist or orchiectomy) + docetaxel[c] (75 mg/m^2 q 21 days; 6 cycles)	ADT + docetaxel[c] + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (10 mg/d)	Not yet available	Not yet available	Not yet available	Not yet available
				ADT (LHRH agonist or antagonist or orchiectomy) + docetaxel[c] (75 mg/m^2 q 21 days; 6 cycles) + radiotherapy (74 Gy, 37 fractions)	ADT + docetaxel[c] + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (10 mg/d) + radiotherapy (74 Gy, 37 fractions)				

ADT, androgen deprivation therapy; LHRH, luteinising hormone–releasing hormone.
[a] Patients randomised to PEACE-1, who have not received docetaxel in addition to ADT are eligible for this comparison.
[b] Patients randomised to PEACE-1, who have received docetaxel in addition to ADT will be eligible for a subsequent comparison of the systematic review (PROSPERO CRD42017058300).
[c] Docetaxel use is left to the investigator's discretion (stratification factor).

Table 3
Characteristics of included patients.

	STAMPEDE		LATITUDE	
	ADT	ADT + AAP	ADT	ADT + AAP
Number of patients	502	500	602	597
Age				
Median (IQR)	67 (62–72)	67 (62–71)	67 (61–73)	68 (61–73)
Range	39–84	42–85	33–92	38–89
PSA [ng/ml]				
Median (IQR)	97 (26–358)	96 (29–371)	23.05 (4.96–112.66)	25.43 (4.62, 117.58)
Range	0–10530	0–21460	(0.1–8889.6)	(0–87775.9)
Time from initial diagnosis[a]				
Median	2.3	2.5	2.0	1.8
Range	0–160	0–177	(0–4)	(0–3)
Missing	1	3	0	0
WHO PS (ECOG PS)				
0	370 (73.7%)	374 (74.8%)	331 (55.0%)	326 (54.6%)
1	125 (24.9%)	119 (23.8%)	255 (42.4%)	245 (41.0%)
2	7 (1.4%)	7 (1.4%)	16 (2.7%)	26 (4.4%)
T category[b]				
T0	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0
T1	10 (2.0%)	5 (1%)	25 (4.2%)	29 (4.9%)
T2	45 (9.0%)	44 (8.8%)	113 (18.8%)	94 (15.8%)
T3	270 (53.8%)	288 (57.6%)	254 (42.3%)	246 (41.3%)
T4	137 (27.3%)	118 (23.6%)	128 (21.3%)	159 (26.7%)
Tx	39 (7.8%)	43 (9.2%)	80 (13.3%)	68 (11.4%)
N category[c]				
N0	175 (34.9%)	167 (33.4%)	151 (25.2%)	152 (25.5%)
N+	291 (58.0%)	292 (58.4%)	280 (46.7%)	280 (47.0%)
Nx	36 (7.2%)	41 (8.2%)	169 (28.2%)	164 (27.5%)
Location of metastases				
Bone	448 (89.2%)	434 (86.8%)	585 (97.5%)	580 (97.3%)
Liver	8 (1.6%)	7 (1.4%)	30 (5.0%)	32 (5.4%)
Lung	21 (4.2%)	21 (4.2%)	72 (12.0%)	73 (12.2%)
Nodal	150 (29.9%)	142 (28.4%)	287 (47.8%)	283 (47.5%)
Other	26 (5.2%)	23 (4.6%)	182 (30.4%)	180 (30.1%)
Disease history (newly diagnosed/relapsed)				
Newly diagnosed M1	476 (94.8%)	465 (93%)	602 (100%)	597 (100%)
Previously treated M1	26 (5.2%)	35 (7.0%)	0	0
Gleason sum				
≤7	119 (23.7%)	115 (23%)	16 (2.7%)	13 (2.2%)
8–10	373 (74.3%)	364 (72.8%)	586 (97.3%)	584 (97.8%)
Unknown	10 (2.0%)	21 (4.2%)	0	0
Type of ADT[d]				
Orchiectomy	3 (0.6%)	3 (0.6%)	71 (11.8%)	73 (12.2%)
Bicalutamide/anti-androgen alone	1 (0.2%)	0	84 (14.0%)	46 (7.7%)
Dual androgen blockade	3 (0.6%)	1 (0.2%)	NA	NA
LHRH based	495 (98.6%)	496 (99.2%)	450 (74.8%)	449 (75.2%)

AAP, abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone; ADT, androgen deprivation therapy; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LHRH, luteinising hormone–releasing hormone; PS, performance score; WHO, World Health Organisation.

[a] For STAMPEDE, this also includes men who have relapsed after previous radical treatment.

[b] In LATITUDE, T category unaccounted for in one patient from each arm.

[c] In LATITUDE, N category unaccounted for in two patients in ADT arm and one patient in ADT + AAP.

[d] In LATITUDE, in ADT arm, some patients may have received anti-androgen in addition to LHRHa-based treatment; the patients unaccounted for in ADT + AAP may not yet have been started on ADT as diagnosed only very recently.

Qualität der Studien:

Table 2
Assessment of risk of bias (based on overall survival).

Trial ID	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Masking	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting
STAMPEDE [12]	Central randomisation using a computerised algorithm. A minimisation method with a random element of 80% was used to stratify for a number of clinically important factors	Central telephone randomisation	Open label; blinding to treatment allocation considered impractical and of limited value, given the primary outcome of death from any cause	All randomised patients included in analyses	All outcomes of interest reported
LATITUDE [11]	A computer-generated randomisation schedule was used. Country by country randomisation was performed using permuted block randomisation.	Centralised interactive Web response system (IWRS)	Double blind, placebo controlled. Participants, care-givers and investigators unaware of treatment allocation	All randomised patients included in analyses	All outcomes of interest reported

Studienergebnisse:

- **OS**

  Results from the two remaining trials (LATITUDE (NCT01715285) and STAMPEDE (NCT00268476)), representing 82% of all men randomised to AAP plus ADT versus ADT (without docetaxel in either arm), showed a highly significant 38% reduction in the risk of death with AAP plus ADT (HR Z 0.62, 95% confidence interval [CI] = 0.53 – 0.71 , p = 0.55 X 10^{-10}), that translates into a 14% absolute improvement in 3-year OS.

  There was no evidence of a difference in the OS benefit by Gleason sum score, performance status or nodal status, but the size of the benefit may vary by age.

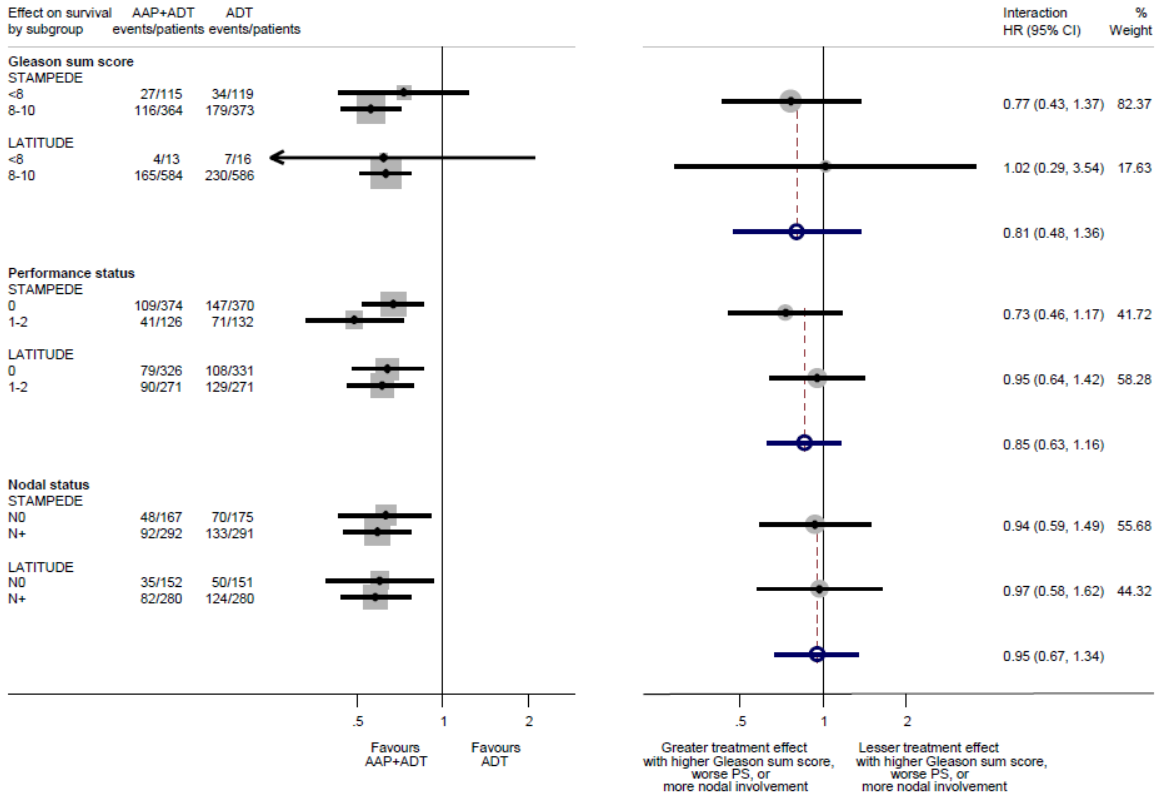


Fig. 3. **Effect of adding AAP to ADT on overall survival by nodal status, Gleason sum score and performance status.** Each filled square denotes the HR for each subgroup of men defined by, Gleason sum score, nodal status and PS within each trial, with the horizontal lines showing the 95% CI. The size of the square is directly proportional to the amount of information contributed by a subgroup. Each filled circle denotes the HR for the interaction between the effect of chemotherapy and these subgroups for each trial, with the horizontal lines showing the 95% CI. The size of each circle is directly proportional to the amount of information contributed by a trial. The open circle represents a (fixed-effect) meta-analysis of the interaction HRs, with the horizontal line showing the 95% CI. AAP, abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone; ADT, androgen deprivation therapy; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PS, performance status.

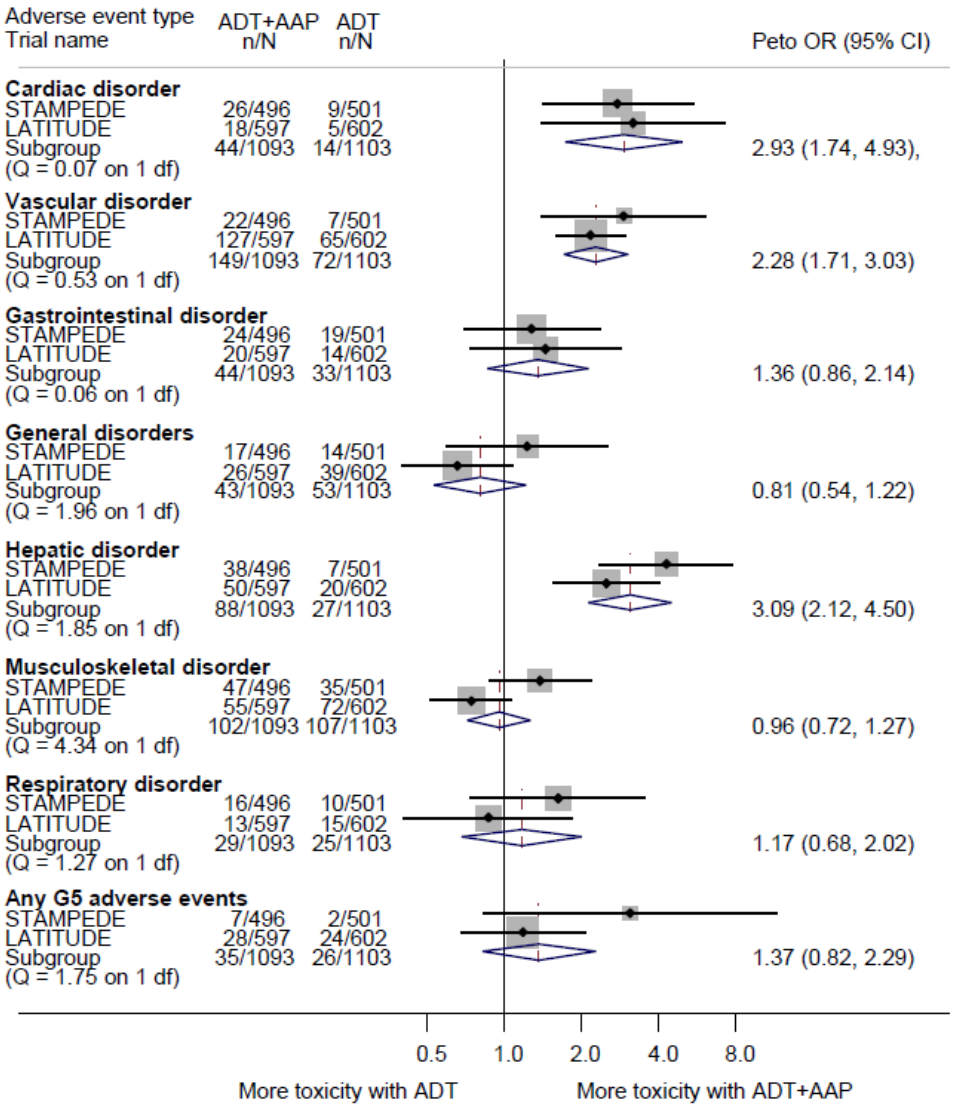
- **PFS**

  Despite differences in PFS definitions across trials, we also observed a consistent and highly significant 55% reduction in the risk of clinical/radiological PFS (HR = 0.45, 95% CI = 0.40-0.51, p = 0.66 X 10^{-36}) with the addition of AAP, that translates to a 28% absolute improvement at 3 years.

- **AE**

  There were more grade IIIeIV acute cardiac, vascular and hepatic toxicities with AAP plus ADT but no excess of other toxicities or death.

  Effect of adding AAP to ADT on grade III-V and grade V adverse events. A part from a Peto OR (rather than hazard ratio) measure of effect, labelling and conventions are as in Fig. 2. AAP, abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone; ADT, androgen deprivation therapy; CI, confidence interval; OR, odds ratio.



Anmerkung/Fazit der Autoren

Adding AAP to ADT is a clinically effective treatment option for men with mHSPC, offering an alternative to docetaxel for men who are starting treatment for the first time. Future research will need to address which of these two agents or whether their combination is most effective, and for whom.

Sathianathen NJ et al., 2020 [22].

Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Fragestellung

There have been substantial changes in the management of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) over the past 5 yr, with upfront combination therapies replacing androgen-deprivation therapy (ADT) alone. A range of therapies have entered the space with no clear answer regarding their comparative efficacy. Objective: To perform a systematic review and network meta-analysis to characterise the comparative efficacy of combination approaches in men with mHSPC.

Methodik

Population:

- patients with mHSPC who were receiving first-line therapy for metastatic disease

Intervention/ Komparator:

- combining ADT with one (or more) of the additional agents (docetaxel, abiraterone acetate, enzalutamide, and apalutamide)

Endpunkte:

- Our primary outcome was overall survival (OS) measured as time from randomisation to death from any cause.
- We also evaluated progression-free survival defined as the time from randomisation to prostate-specific antigen (PSA) progression, and radiographic and/or clinical progression as a secondary endpoint.

Recherche/Suchzeitraum:

- Extensive search of multiple databases (MEDLINE, Embase, Science-Direct, Cochrane Libraries, HTA database, and Web of Science)
- papers published from January 2014 up to June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- keine speuifischen Angaben; risk of bias assessment were performed by two independent reviewers; vgl. Tabelle *summary of findings* (siehe unten)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- seven trials that met our eligibility criteria using either docetaxel, abiraterone acetate, enzalutamide, or apalutamide in combination with ADT

Charakteristika der Population:

Table 1 – Details and baseline of included studies.

Combination agent	Trial name	Performance status	Disease stage	Definition of high volume disease	Previous treatment	Pre-treatment with docetaxel	Control arm treatment	Patients i control arm (*n*)
Docetaxel	GETUG-AFU15	Karnofsky ≥70	Metastatic	NR CHAARTED definition used retrospectively	Chemotherapy or ADT only if discontinued >12 mo prior	Nil	Medical or surgical castration ± nonsteroidal antiandrogen	193
	CHAARTED	ECOG ≤2	Metastatic	Visceral metastases or ≥4 bone lesions with ≥1 beyond spine/pelvis	ADT only if duration <24 mo and discontinued >12 mo prior	Nil	Medical or surgical castration ± nonsteroidal antiandrogen	393
	STAMPEDE	WHO ≤2	Metastatic or node-positive or ≥2 of T3/4, Gleason 8–10, PSA ≥ 40 ng/ml	NR Multiple definitions used retrospectively	ADT only if duration <12 mo and discontinued >12 mo prior	Nil	Medical or surgical castration	1184
Abiraterone	LATITUDE	ECOG ≤2	Metastatic with ≥2 of Gleason ≥8, ≥3 bone lesions, visceral metastasis	NR (see inclusion criteria)	ADT only if duration ≤3 mo; or orchidectomy ± first-generation AR antagonist; or one course palliative radiation/surgery for metastatic symptoms	Nil	Medical or surgical castration	602
	STAMPEDE	WHO ≤2	Metastatic or node positive or ≥2 of T3/4, Gleason 8–10, PSA ≥ 40 ng/ml or previous surgery/ radiotherapy now relapsing with of PSA > 4 ng/ml, doubling time <6 mo, PSA > 20 ng/ml, nodal or metastatic recurrence	NR	ADT only if short term	Nil	Medical or surgical castration	957
Enzalutamide	ENZAMET	ECOG ≤2	Metastatic	Visceral metastases or ≥4 bone lesions with ≥1 beyond spine/pelvis	ADT only if duration <24 mo and discontinued >12 mo prior	15% in the control arm 17% in the experimental arm (within 3 mo prior to randomisation)	ADT + nonsteroidal antiandrogen + early docetaxel up to six cycles ± prednisone in 76%	562
Apalutamide	TITAN	ECOG ≤1	Metastatic	Visceral metastases with at least one bone lesion or ≥4 bone lesions with ≥1 beyond spine/pelvis	Docetaxel up to six cycles prior to randomisation; or ADT only if duration <6 mo for mHSPC; or ADT only if duration <36 mo for localised prostate cancer; or one course palliative radiation/surgery for metastatic symptoms; or local surgery/ radiation at least 12 mo prior	10% in the control arm 11% in the experimental arm	ADT + placebo	527

Age (yr)	PSA (ng/mL)	Gleason grade group 4 and 5, n (%)	Experimental arm treatment (added to the control arm treatment)	Patients in the experimental arm (n)	Age (yr)	PSA (ng/mL)	Gleason grade groups 4 and 5	Primary endpoint	Secondary endpoint	Median follow-up
Median 64 (IQR 58–70)	Median 25.8 (IQR 5.0–126.9)	113 (59)	Docetaxel up to nine cycles without prednisone	192	Median 63 (IQR 57–68)	Median 26.7 (IQR 5.0–106.2)	103 (55)	OS	rPFS and bPFS	82.9 mo
Median 63 (range 39–91)	Median 50.9 (range 0.2–8450.1)	243 (62)	Docetaxel up to six cycles without prednisone	397	Median 64 (range 36–88)	Median 52.1 (range 0.1–8056.0)	241 (61)	OS	PSA < 0.2 ng/ml at 6 mo; PSA < 0.2 ng/ml at 12 mo; time to CRPC; time to clinical progression	28.9 mo
NR separately for the metastatic subgroup	NR separately for the metastatic subgroup	NR separately for the metastatic subgroup	Docetaxel up to 6 cycles with daily prednisone 10 mg ± zoledronic acid	1185	NR separately for the metastatic subgroup	NR separately for the metastatic subgroup	NR separately for the metastatic subgroup	OS	Failure-free survival; time to any treatment after progression including docetaxel or abiraterone	43 mo
Median 67 (range 33–92)	NR	586 (97)	Abiraterone acetate plus prednisone 5 mg daily	597	Median 68 (range 38–89)	NR	584 (98)	OS and rPFS	Time to PSA progression; time to symptomatic SRE; time to any new treatment including chemotherapy	30.4 mo
Median 67 (62–72)	Median 56 (19–165)	721 (75)	Abiraterone acetate plus prednisone 5 mg daily	960	Median 67 (63–72)	Median 51 (19–158)	715 (74)	OS	PFS; DSS; symptomatic SRE; adverse events; QOL	40 mo
Median 69.0 (range 63.2–74.5)	NR	321 (57)	Enzalutamide daily + early docetaxel up to six cycles ± prednisone in 65%	563	Median 69.2 (range 63.2–74.5)	NR	335 (60)	OS	PFS; adverse events	34 mo
Median 68 (range 43–90)	NR	358 (68)	Apalutamide daily	525	Median 68 (range 43–90)	NR	351 (67)	OS and rPFS	Time to chemotherapy; time to pain progression; time to chronic opioid use; time to SRE	22.7 mo

Qualität der Studien:

- Overall, the trials were of moderate quality with downgrading primarily occurring for a lack of blinding.

  [Daten sollen laut Publikation im Supplement zu finden sein. Supplement ist nicht auffindbar.]

Studienergebnisse:

Table 1 Summary of findings table.

Outcomes and follow-up	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with ADT only	Risk difference with taxane-based chemotherapy and ADT
Time to death due to any cause (absolute effect size estimates based on all-cause mortality at 5 years) Follow-up: median 43–84 months	2261 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate[3]	HR 0.77 (0.68–0.87)	Study population[1] 610 per 1000 General population[2] 702 per 1000	 94 fewer per 1000 (137 fewer to 51 fewer) 96 fewer per 1000 (141 fewer to 51 fewer)
Grade III–V adverse events Follow-up: median 50 months	375 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low[4]	RR 2.98 (2.19–4.04)	Study population 204 per 1000	 405 more per 1000 (243 more to 621 more)
Prostate cancer-specific death[5] Follow-up: median 29–84 months	2261 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate[6]	RR 0.79 (0.70–0.89)	Study population[7] 512 per 1000	 108 fewer per 1000 (154 fewer to 56 fewer)
Time to progression (absolute effect size estimates based on progression rate at 5 years) Follow-up: median 43–84 months	2261 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ Moderate[6]	HR 0.63 (0.56–0.71)	Study population[8] 822 per 1000	 159 fewer per 1000 (202 fewer to 116 fewer)
Discontinuation due to adverse events Follow-up: median 50 months	385 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low[9]	RR 79.41 (4.92–1282.78)	Study population 0 per 1000	 41 more per 1000 (25 more to 1000 more)
All adverse events Follow-up: median 50 months	375 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ Low[4]	RR 1.11 (1.06–1.17)	Study population 898 per 1000	 99 more per 1000 (54 more to 153 more)
Quality of life at 12 months (measured with the FACT-P scale, higher score is better)	790 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ LOW[10]	–	The mean quality-of-life (FACT-P) score in the control arm was 116.4	MD 2.85 higher (0.13 higher to 5.57 higher)

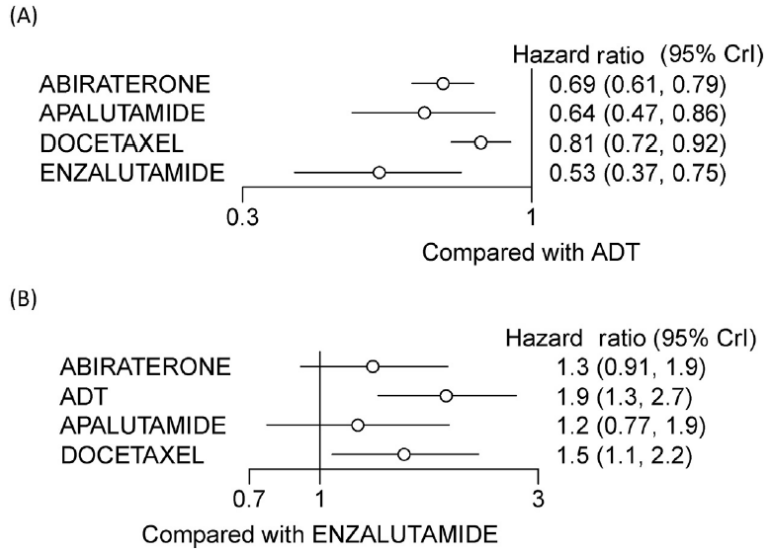
*RCT, randomised controlled trial. GRADE Working Group grades of evidence: High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect. *The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). [1]Baseline risk of death for any cause was calculated from the 5-year event rate of the control group from the ChemoHormonal therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in prostate cancer (CHAARTED) trial [8]. [2]Population data from Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registry, prostate cancer stage IV 5-year survival (70.2%) in the pre-docetaxel era (2007–2013); taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (Review), The Cochrane Collaboration© 2018 [2]. [3]Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance bias) contributed to our decision to downgrade by one level overall. [4]Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance and detection bias), imprecision (wide CI consistent with both large and very large increase in grade III–V adverse events), and additional concerns about selective reporting (outcome only adequately reported by one of three trials) contributed to our decision to downgrade by two levels overall. [5]We planned to assess this as a time-to-event outcome (time to prostate cancer-specific death), but we evaluated this as a dichotomous outcome due to insufficient data. [6]Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance bias and unclear risk of detection bias) contributed to our decision to downgrade by one level overall. [7]Baseline risk of prostate cancer-specific death was calculated from the 5-year event rate of the control group from the androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15) trial [5]. [8]Baseline risk of progression was calculated from the 5-year event rate of control group from the CHAARTED trial [8]. [9]Severe concerns regarding study limitations (high risk of performance and detection bias), imprecision (wide CIs suggesting small and very large increase in treatment discontinuation due to adverse events), and additional concerns about selective reporting (outcome only adequately reported by one of three trials) contributed to our decision to downgrade by two levels overall. [10]Very severe concerns about study limitations (high risk of detection, performance and attrition bias) contributed to our decision to downgrade by two levels overall.*

Gemeinsamer Bundesausschuss

- OS

  All agents in combination with ADT were shown to be superior to ADT alone; enzalutamide + ADT had the lowest absolute hazard ratio compared with ADT only (hazards ratio 0.53, 95% confidence interval 0.37–0.75), and an estimated 76.9% probability that it is the preferred treatment to prolong OS compared with other combination treatments, or with ADT alone. Enzalutamide appeared to have better OS compared with docetaxel in men with low-volume disease, but there was no difference in other comparisons.

Overall survival for each intervention compared with (A) ADT and (B) enzalutamide. (ADT = androgen-deprivation therapy; CrI = credible interval.)



Rank probabilities graph for overall survival: primary analysis.

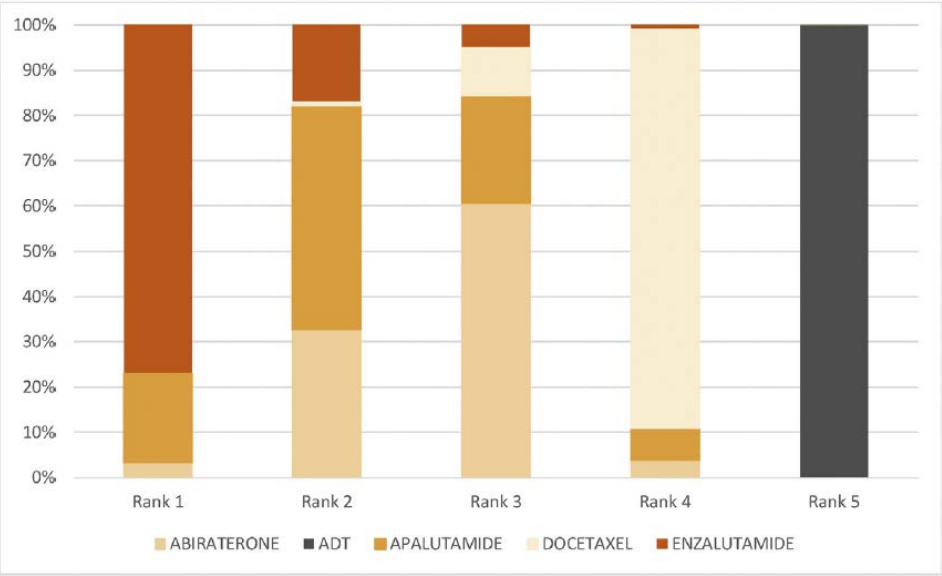
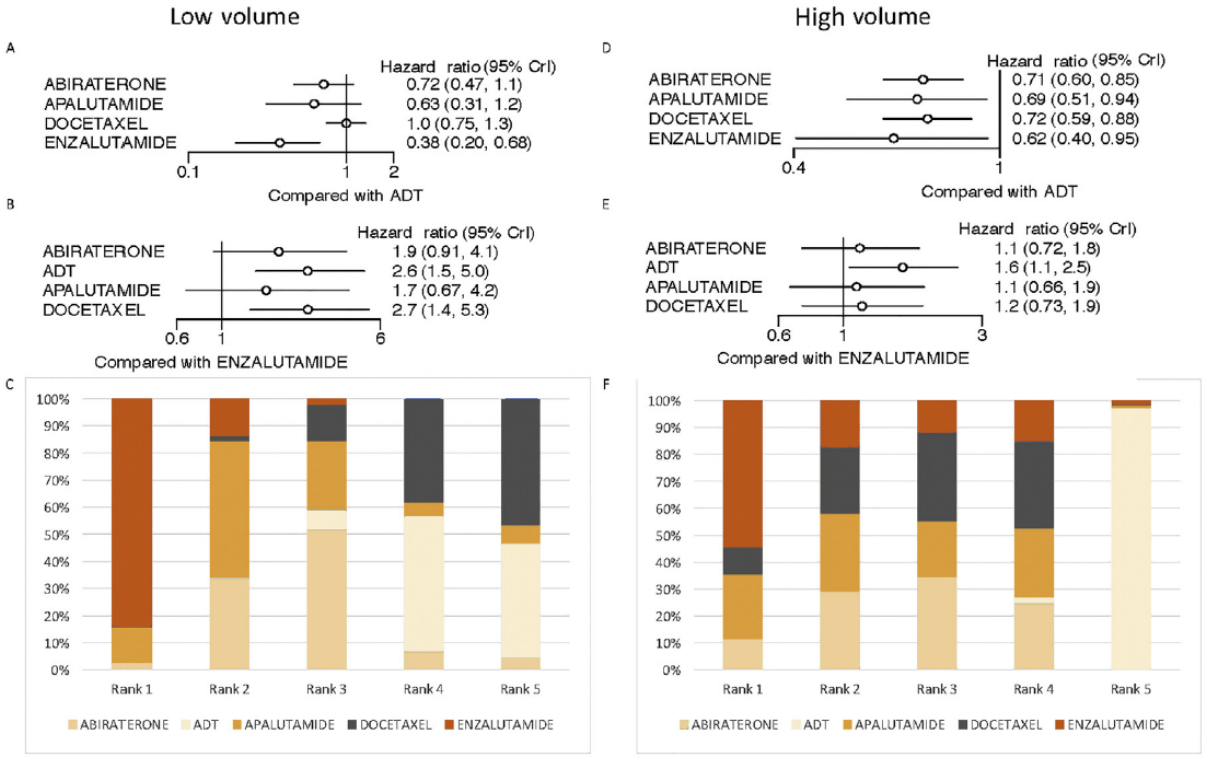


Fig. 3 – Subgroup analysis for volume of disease: low-volume disease forest plot with (A) ADT as reference, (B) enzalutamide as reference, and (C) SUCRA; high-volume disease forest plot with (D) ADT as reference, (E) enzalutamide as reference, and (F) SUCRA.

(ADT = androgen-deprivation therapy; CrI = credible interval; SUCRA = surface under the cumulative ranking.)



- PFS

  The GETUG-AFU15, CHAARTED, STAMPEDE, ENZAMET, and TITAN trials were included in this secondary endpoint. All four interventions delayed progression compared with ADT only (Supplementary Fig. 3). Abiraterone and enzalutamide were comparable to each other and preferred over both docetaxel and apalutamide. All treatment comparisons are outlined in Supplementary Table 3 (see data for “Progression-free survival”). There was no significant heterogeneity (I2 = 4%). There was no difference between the fixed and random effects models with the former demonstrating a better fit (DIC 21.4 vs 22.8). The result of the random effects model is reported in Supplementary Table 4 (see data for “Progression-free survival”). The former two had a 42.7% and 57.3% probability of being the preferred agent, respectively.

  [Supplement sind nicht auffindbar.]

  Anmerkung/Fazit der Autoren

  Our findings demonstrate that combination therapy with any of docetaxel, abiraterone acetate, enzalutamide, or apalutamide provides a significant OS benefit when compared with ADT alone. Subtle differences between these options allow clinicians considerable flexibility when selecting options for individual patients. We await the results of ongoing randomised studies directly comparing upfront combination interventions to provide further guidance for clinicians. In the meantime, it is reasonable to conclude that upfront combination approaches are the new standard of care for men with mHSPC, and ADT alone will likely only be used in limited circumstances or when economic factors constrain options.

Sun G et al., 2018 [25].

What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis

Fragestellung

to assess the role of combination therapy in patients with CNPC, com-pare the efficacy and safety of Abi and Doc, further inves-tigate the greatest benefited subgroups, and, finally, attempt to help clinicians and patients choose optimal sys-tematic treatment.

Methodik

Population:

- patients with non-mCNPC or mCNPC

Intervention/ Komparator:

- comparing either addition of docetaxel plus ADT and ADT alone or addition of abiraterone plus ADT and ADT alone

Endpunkte:

- OS, defined as the time from randomization until death from any cause; and
- failure-free survival (FFS), defined as the time from ran-domization to the following forms of treatment failure: PSA progression, onset of metastases on imaging, proven local relapse, or death from any cause.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases of PubMed (1950−2017.7), Medline (1966−2017.7), and Embase (1947−2017.7) were electron-ically searched at PubMed.com and OVIDSP.
- Further searches were conducted through the World Health Organization (WHO) International Clinical Trial Registration Platform (2004−2013), ClinicalTrial.gov (1999−2017.7), and Cochrane Central Register of Controlled Trials (1948−2017.7)

Qualitätsbewertung der Studien:

- RevMan 5.3 software according to the Cochrane Handbook

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n = 6

Gemeinsamer Bundesausschuss

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of studies included in meta-analysis.

	GETUG-12	GETUG-15	CHAARTED	STAMPEDE-doc	STAMPEDE-abi	LATITUDE
Accrual period	Nov 14, 2002–Dec 21 2006	Oct 18, 2004–Dec 31, 2008	Jul 2006–Dec 2012	Oct 5, 2005–Mar 31, 2013	Nov 15, 2011–Jan 17, 2014	Feb 12, 2013–Dec 11, 2014
Stage	High-risk localized PCa (M0)	mCNPC (M1)	mCNPC	High-risk localized PCa; mCNPC	High-risk localized PCa; mCNPC	mCNPC
Sample size	M0: 413	M1: 385	M1: 790	M0: 690 M1: 1086	M0: 915 M1: 1002	M1: 1199
Median follow-up	8.8 years	58.9 months	28.9 months	43 months	9.2 years	8.8 years
Treatment	ADT plus Doc (70 mg/m^2 for four cycles) plus estramustine	ADT plus Doc (75 mg/m^2 nine 3-weekly cycles)	ADT plus Doc (75 mg/m^2 six 3-weekly cycles) plus predisone;	Soc plus Doc (75 mg/m^2 six 3-weekly cycles) plus predisone or Soc plus Doc (75 mg/m^2 every 3 weeks for six cycles) plus ZA (4 mg, six 3-weekly cycles, then 4-weekly until 2 years) plus predisone	ADT plus Abi (1000 mg once daily) plus predisone	ADT plus Abi (1000 mg once daily) plus predisone, for months patients treatment was continued to continue for 2 years until disease progression, for M1 patients treatment continued until disease progression
Time of initiating combination therapy	NA	Doc initiated with 2 months of ADT start	Doc initiated with 4 months of ADT start	Doc initiated with median 8.6 weeks of ADT start	Abi initiated with 8 weeks of ADT start	Abi initiated with 1 month of ADT start
Duration of treatment (Doc or Abi)	95 (94%) patients received the four planned cycles of Doc	96 (48%) patients received nine planned cycles of Doc; 21 (11%) patients receive reduce dosage of Doc	335 (86.1%) patients received six planned cycles of Doc, of which 74% without dose modification	456 (77%) patients received six planned cycles of Doc	Median time of Abi administration: 23.3 months for patients stop intervention at 2 years and for patients continue to disease progression	Median time of Abi administration: 24 months

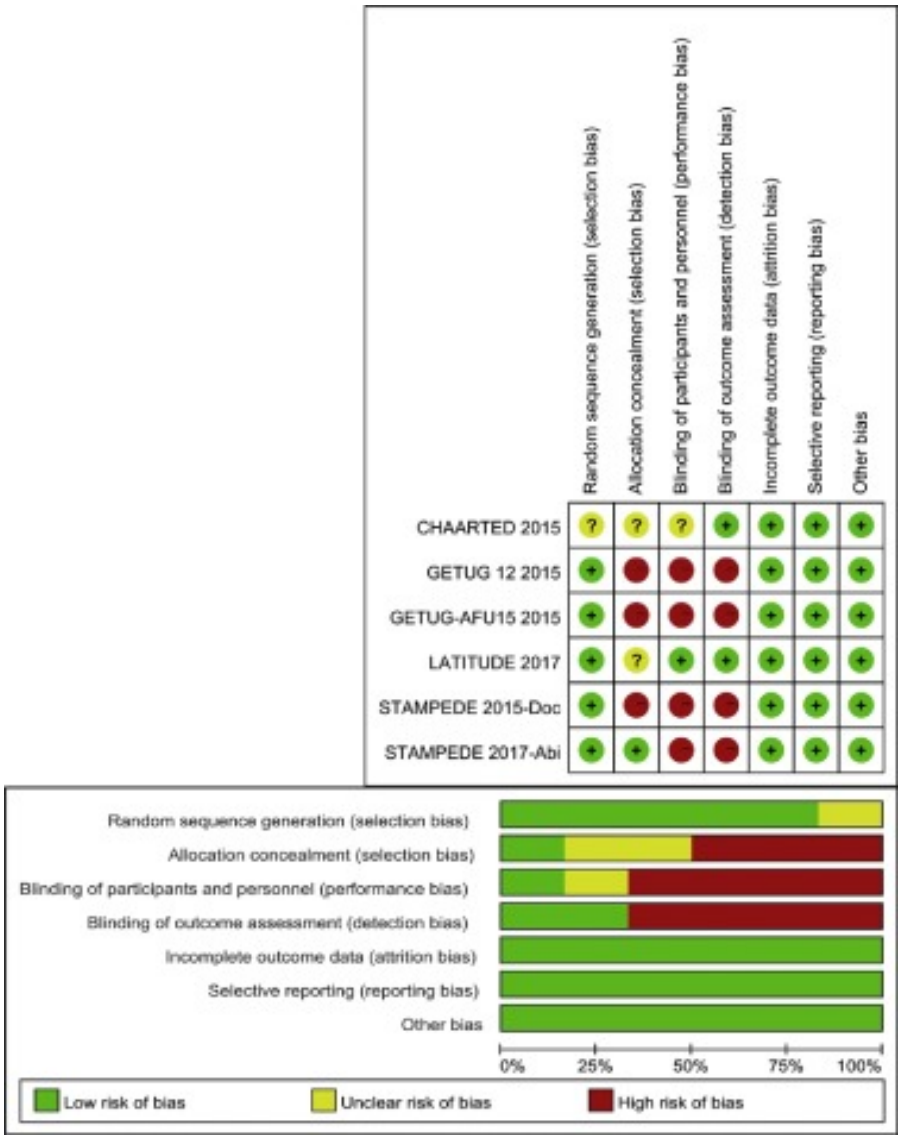
Abi = Abiraterone; ADT = Androgen deprivation therapy; Doc = Docetaxel; Soc = Standard of care; mCNPC = Metastatic castration naïve prostate cancer; PCa = Prostate cancer; ZA = Zoledronic acid.

Table 2
Patient characteristics of studies included in meta-analysis.

	GETUG-12		GETUG-15		CHAARTED		STAMPEDE-Doc		STAMPEDE-Abi		LATITUDE	
	SOC+Doc	SOC only	SOC+Doc	SOC only	SOC+Doc	SOC only	SOC+Doc	SOC only	SOC+Abi	SOC only	SOC+Abi	SOC only
Sample size	207	206	192	193	397	393	592	1184	960	957	597	602
PSA level before ADT (ng/ml)	NA	NA	26.7 (5.0–106.2)	25.8 (5.0–126.9)	50.9 (0.2–8540.1)	52.1 (0.1–8056.0)	70 (27–181)	65 (60–70)	51 (19–158)	56 (19–165)	NA	NA
Median age (years)	62 (46–77)	64 (46–77)	63 (57–68)	64 (58–70)	64 (36–88)	63 (39–91)	65 (61–71)	65 (60–70)	67 (63–72)	67 (62–72)	68 (38–89)	67 (33–92)
Age < 70	NA	NA	293 (both arms)		612 (both arms)		419 (71%)	833 (70%)	603 (63%)	596 (62%)	333 (56%)	367 (61%)
Age ≥ 70	NA	NA	92 (both arms)		178 (both arms)		173 (29%)	351 (30%)	357 (37%)	361 (38%)	264 (44%)	235 (39%)
GS < 8	120 (58%)	118 (57%)	84 (45%)	78 (41%)	117 (29.5%)	104 (26.4%)	110 (19%)	282 (24%)	221 (23%)	223 (23%)	13 (2%)	16 (3%)
GS ≥ 8	87 (42%)	88 (43%)	103 (55%)	113 (59%)	241 (60.7%)	243 (61.8%)	436 (74%)	810 (68%)	715 (74%)	721 (75%)	584 (98%)	586 (97%)
ECOG = 0	NA	NA	357 (both arms)		277 (69.8%)	272 (69.2%)	461 (78%)	992 (84%)	745 (78%)	744 (78%)	NA	NA
ECOG ≥ 1	NA	NA	9 (both arms)		120 (30.2%)	121 (30.8%)	131 (23%)	262 (26%)	215 (22%)	213 (22%)	NA	NA
Metastasis	NA	NA	192 (100%)	193 (100%)	397 (100%)	393 (100%)	362 (61%)	724 (61%)	500 (52%)	502 (52%)	597 (100%)	602 (100%)
Bone	NA	NA	155 (81%)	156 (81%)	High volume: 262(66%);	High volume: 251(64%);	307 (52%)	634 (54%)	434 (45%)	448 (47%)	580 (97%)	585 (98%)
Visceral metastases	NA	NA	NA	NA	57 (14.4%)	66 (16.8%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Liver	NA	NA	9 (5%)	3 (2%)	NA	NA	6 (1%)	15 (1%)	7 (1%)	8 (1%)	32 (5%)	30 (5%)
Lung	NA	NA	22 (11%)	22 (11%)	NA	NA	13 (2%)	33 (3%)	21 (2%)	21 (2%)	73 (12%)	72 (12%)
Nodes	NA	NA	100 (52%)	108 (56%)	NA	NA	102 (17%)	220 (19%)	142 (15%)	150 (16%)	283 (47%)	287 (48%)
Radiotherapy planned	NA	NA	NA	NA	NA	NA	168 (28%)	340 (29%)	396 (41%)	396 (41%)	NA	NA
Deaths	42	49	88	88	101	139	175	415	184	262	169	237
OS (mos)	NA	NA	54.2	58.9	55.7	44	60	45	NA	NA	NA	NA
Progression	88	111	68	75	238	287	315	761	248	535	239	354
FFS (mos)	NA	NA	NA	NA	20.2	11.7	37	20	43.9	30	33	14.8
bPFS (mos)	NA	NA	22.9	12.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	33.2	7.4
rPFS (mos)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	33	14.8
cPFS (mos)	NA	NA	23.5	15.4	33	19.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Time to subsequent therapy	NA	NA	20	15.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Not reach	21.6
Life-prolonging treatment	NA	NA	87(45%)	151(78%)	221 (55%)	270 (68%)	139(44%)	385(50%)	131 (53%)	310 (58%)	125 (21%)	246 (41%)
Docetaxel	NA	NA	54 (28%)	120 (62%)	54 (23%)	137 (48%)	44 (14%)	313 (41%)	115 (46%)	200 (37%)	106 (34%)	187 (40%)
Cabazitaxel	NA	NA	3 (2%)	2 (1%)	57 (24%)	37 (13%)	22 (7%)	26 (3%)	15 (6%)	28 (5%)	11 (4%)	30 (6%)
Abiraterone	NA	NA	19 (10%)	21 (11%)	105 (26%)	104 (26%)	89 (28%)	177 (23%)	8 (3%)	120 (22%)	10 (3%)	53 (11%)
Enzalutamide	NA	NA	9 (5%)	7 (4%)	(Abi + Enz)	(Abi + Enz)	25 (8%)	66 (9%)	25 (10%)	138 (26%)	30 (10%)	76 (16%)
Radium-223	NA	NA	NA	NA	69 (29%)	79 (28%)	6 (2%)	6 (1%)	19 (8%)	24 (4%)	11 (4%)	27 (6%)
Sipuleucel T	NA	NA	NA	NA	22 (5%)	19 (5)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abi = Abiraterone; bPFS = Biochemical progression-free survival; cPFS = Clinical progression-free survival; Doc = Docetaxel; Enz = Enzalutamide; FFS = Failure-free survival; NA = Not available; OS = Overall survival; Soc = Standard of care.

Qualität der Studien:



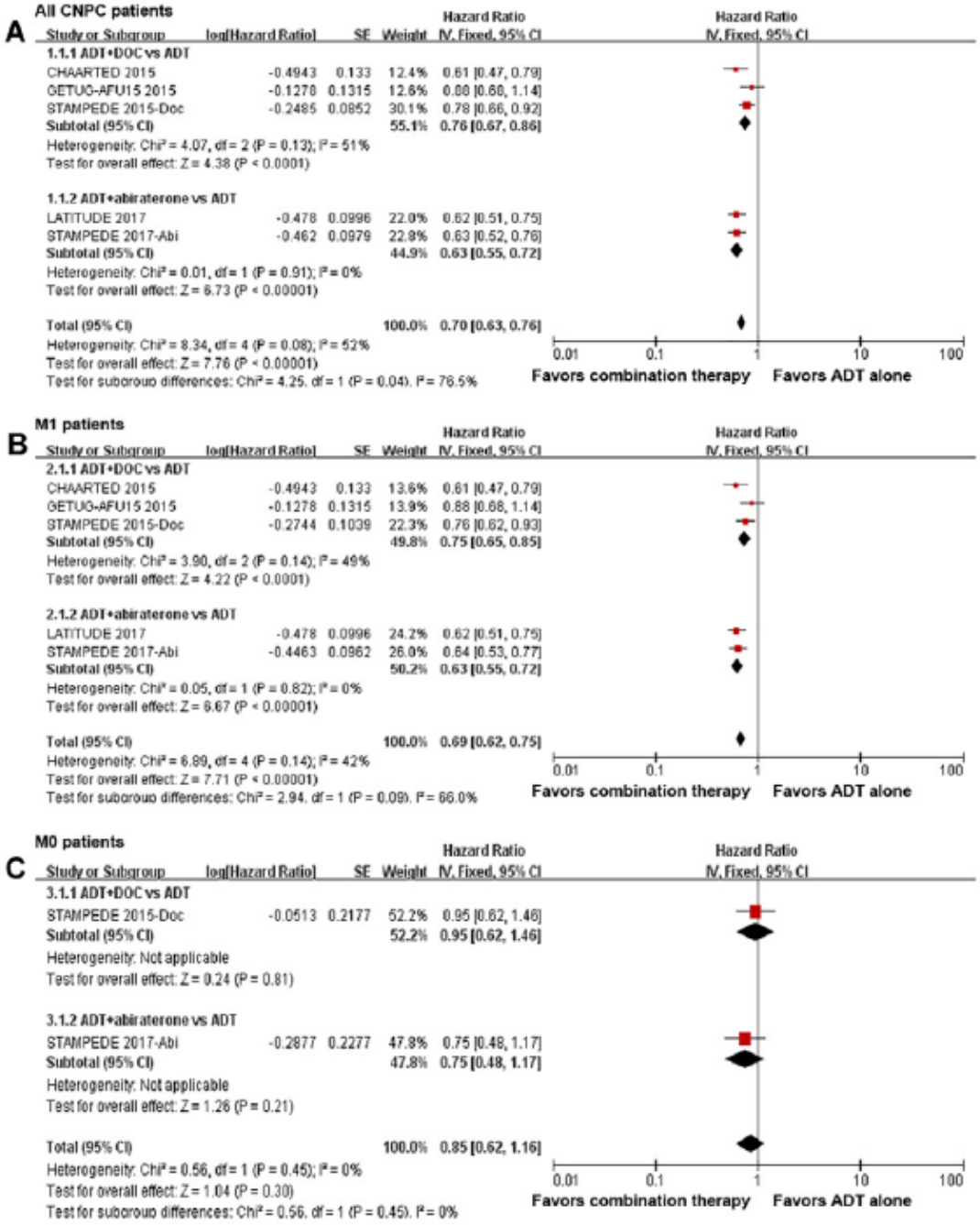
Studienergebnisse:

- Six studies, involving 6480 patients, were included in this meta-analysis, consisting of over 60% (4462/ 6480) of patients with metastatic CNPC (mCNPC, M1), and 31.1% (2018/6480) of patients with non-metastatic CNPC (M0). In total, com-bination therapies (ADT plus Doc or Abi) significantly improved overall survival (OS) and failure-free survival (FFS) for all CNPC patients.
- For M1 patients, combination therapies were dramatically associated with improved OS and FFS, but for M0 patients, only with moderate improvement in FFS. M1 patients < 70 years old, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (ECOG PS) 0-1, Gleason score (< 8), or visceral metastases could realize better survival benefit from either combination therapy.
- In indirect comparisons among M1 patients with younger age (< 70 years), ECOG PS 0-1 or aggressive Gleason score (GS ≥ 8), upfront Abi showed superior-ity to Doc in prolonging

FFS. The incidence of severe adverse events (AEs ≥ 3) was comparable between these two therapeutic regimens.

Fig. 2. Forest plots of hazard ratios of combination therapy (docetaxel or abiraterone plus ADT) on OS and FFS. (A) Effect of combination therapy on OS in all CNPC patients; (B) effect of combination therapy on OS in M1 patients; (C) effect of combination therapy on OS in M0 patients; (D) effect of combination therapy on FFS in all CNPC patients; (E) effect of combination therapy on FFS in M1 patients; (F) effect of combination therapy on FFS in M0 patients.

Abi = abiraterone; ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; CNPC = castration-naive prostate cancer; Doc = docetaxel; FFS = failure-free survival; GS = Gleason score; IV = inverse variance; M1 = metastatic castration-naive prostate cancer; M0 = non-metastatic castration-naive prostate cancer; OS = overall survival; SE = standard error.



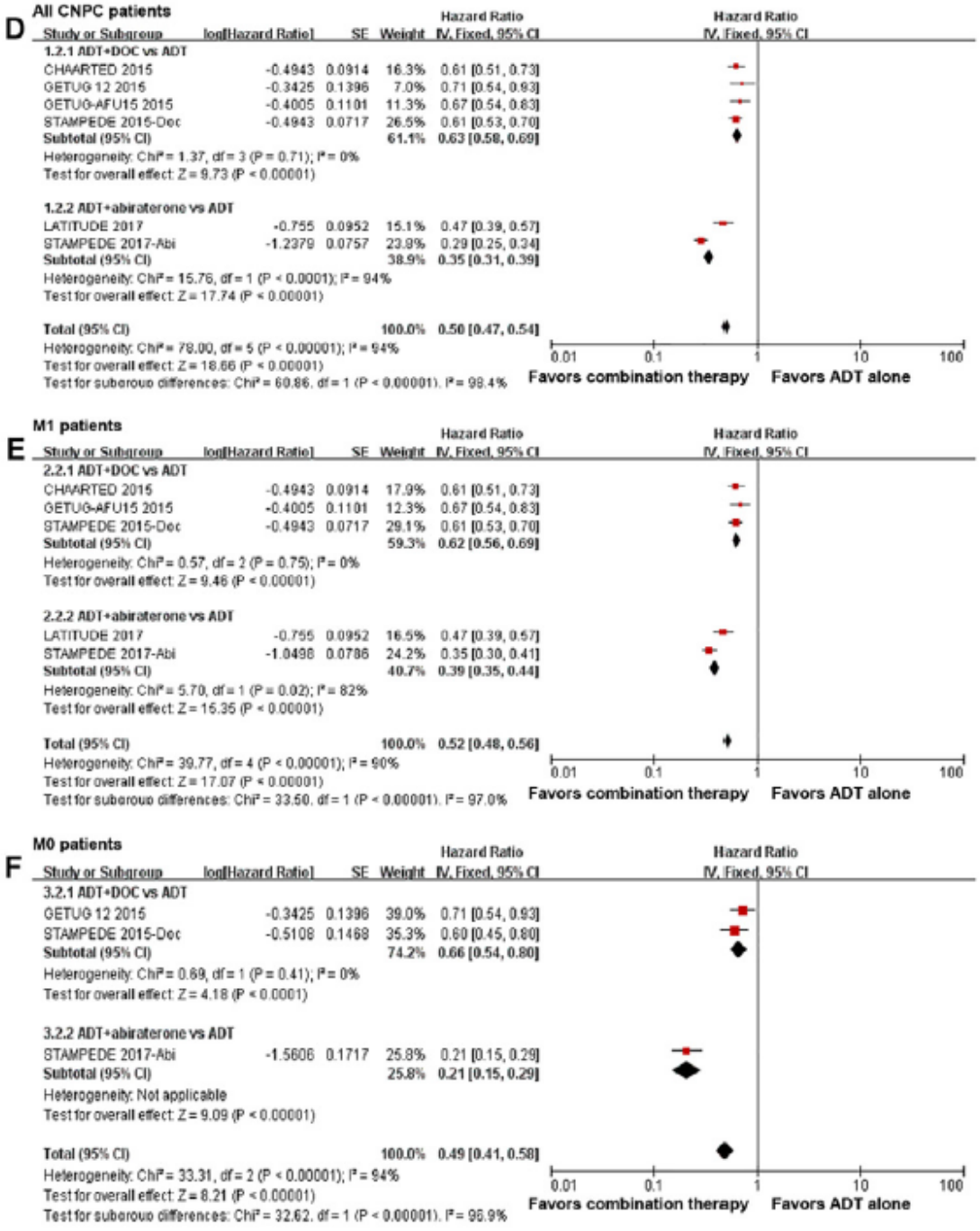
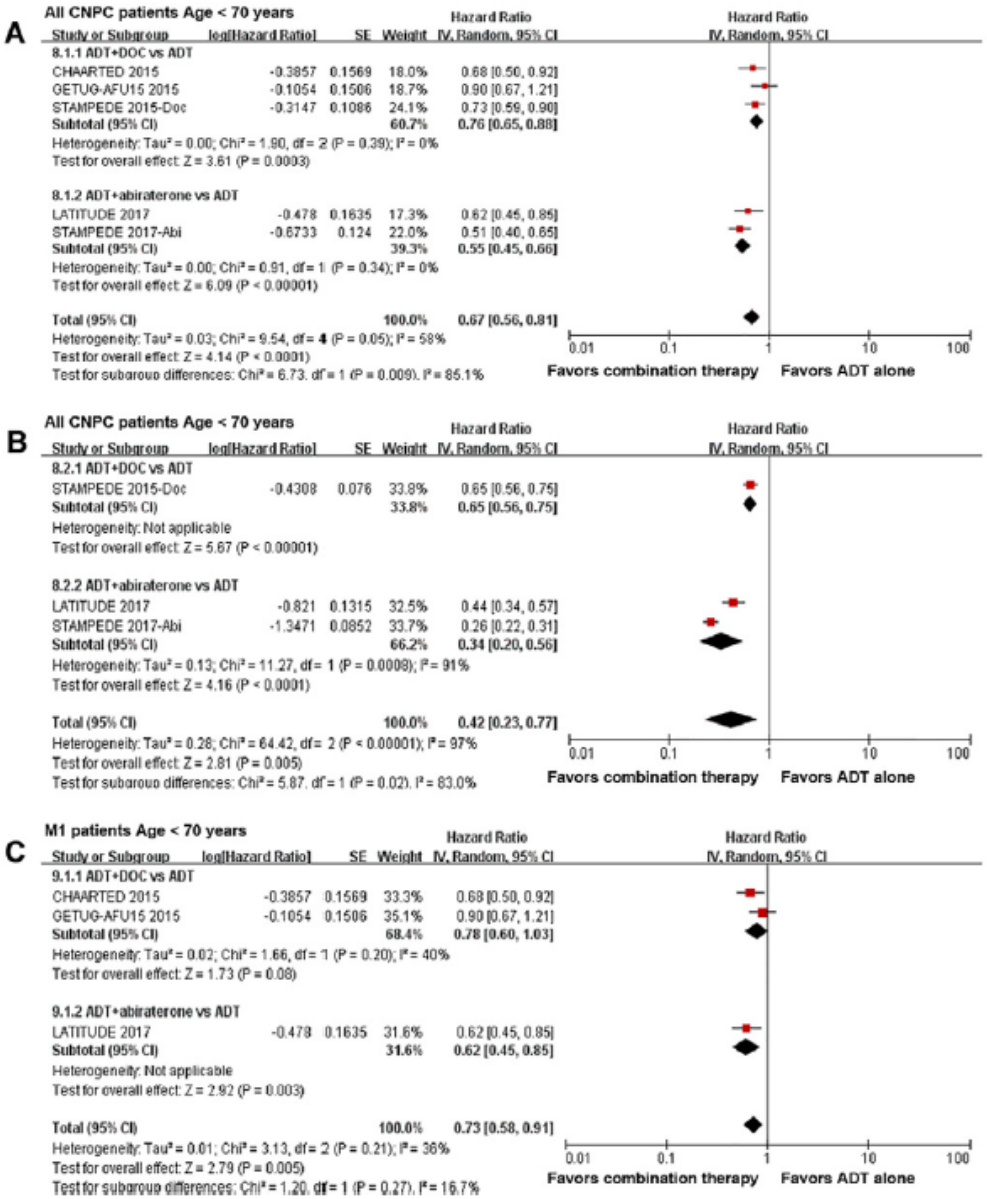
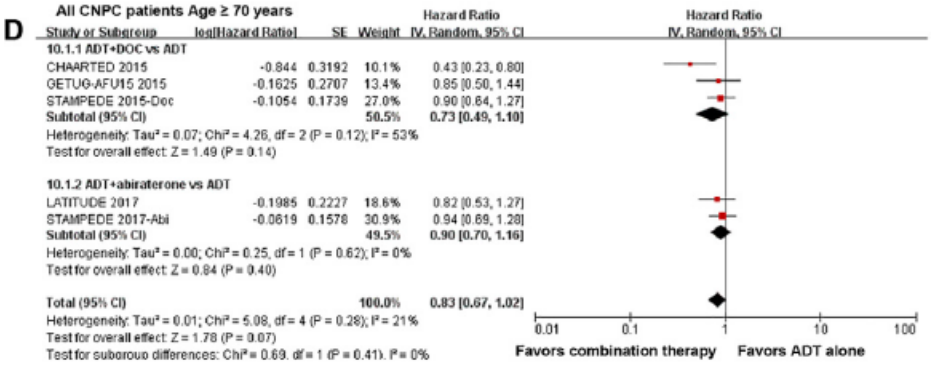
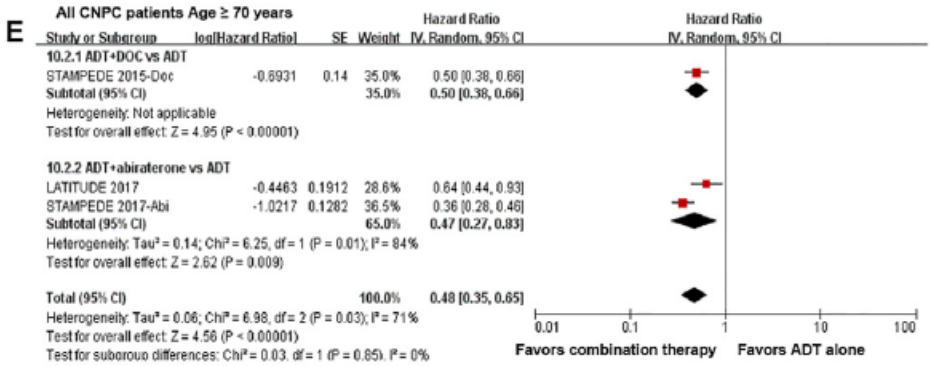

D
All CNPC patients
Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE Weight Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
1.2.1 ADT+DOC vs ADT
CHAARTED 2015 -0.4943 0.0914 16.3% 0.61 [0.51, 0.73]
GETUG 12 2015 -0.3425 0.1396 7.0% 0.71 [0.54, 0.93]
GETUG-AFU15 2015 -0.4005 0.1101 11.3% 0.67 [0.54, 0.83]
STAMPEDE 2015-Doc -0.4943 0.0717 26.5% 0.61 [0.53, 0.70]
Subtotal (95% CI) 61.1% 0.63 [0.58, 0.69]
Heterogeneity: Chi² = 1.37, df = 3 (P = 0.71); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 9.73 (P < 0.00001)
1.2.2 ADT+abiraterone vs ADT
LATITUDE 2017 -0.755 0.0952 15.1% 0.47 [0.39, 0.57]
STAMPEDE 2017-Abi -1.2379 0.0757 23.9% 0.29 [0.25, 0.34]
Subtotal (95% CI) 38.9% 0.35 [0.31, 0.39]
Heterogeneity: Chi² = 15.76, df = 1 (P < 0.0001); I² = 94%
Test for overall effect: Z = 17.74 (P < 0.00001)
Total (95% CI) 100.0% 0.50 [0.47, 0.54]
Heterogeneity: Chi² = 78.00, df = 5 (P < 0.00001); I² = 94%
Test for overall effect: Z = 18.66 (P < 0.00001)
Test for subgroup differences: Chi² = 60.86, df = 1 (P < 0.00001), I² = 98.4%
Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
0.01 0.1 1 10 100
Favors combination therapy Favors ADT alone
E
M1 patients
Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE Weight Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
2.2.1 ADT+DOC vs ADT
CHAARTED 2015 -0.4943 0.0914 17.9% 0.61 [0.51, 0.73]
GETUG-AFU15 2015 -0.4005 0.1101 12.3% 0.67 [0.54, 0.83]
STAMPEDE 2015-Doc -0.4943 0.0717 29.1% 0.61 [0.53, 0.70]
Subtotal (95% CI) 59.3% 0.62 [0.56, 0.69]
Heterogeneity: Chi² = 0.57, df = 2 (P = 0.75); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 9.46 (P < 0.00001)
2.2.2 ADT+abiraterone vs ADT
LATITUDE 2017 -0.755 0.0952 16.5% 0.47 [0.39, 0.57]
STAMPEDE 2017-Abi -1.0498 0.0786 24.2% 0.35 [0.30, 0.41]
Subtotal (95% CI) 40.7% 0.39 [0.35, 0.44]
Heterogeneity: Chi² = 5.70, df = 1 (P = 0.02); I² = 82%
Test for overall effect: Z = 16.35 (P < 0.00001)
Total (95% CI) 100.0% 0.52 [0.48, 0.56]
Heterogeneity: Chi² = 39.77, df = 4 (P < 0.00001); I² = 90%
Test for overall effect: Z = 17.07 (P < 0.00001)
Test for subgroup differences: Chi² = 33.50, df = 1 (P < 0.00001), I² = 97.0%
Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
0.01 0.1 1 10 100
Favors combination therapy Favors ADT alone
F
M0 patients
Study or Subgroup log[Hazard Ratio] SE Weight Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
3.2.1 ADT+DOC vs ADT
GETUG 12 2015 -0.3425 0.1396 39.0% 0.71 [0.54, 0.93]
STAMPEDE 2015-Doc -0.5108 0.1468 35.3% 0.60 [0.45, 0.80]
Subtotal (95% CI) 74.2% 0.66 [0.54, 0.80]
Heterogeneity: Chi² = 0.69, df = 1 (P = 0.41); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.18 (P < 0.0001)
3.2.2 ADT+abiraterone vs ADT
STAMPEDE 2017-Abi -1.5606 0.1717 25.8% 0.21 [0.15, 0.29]
Subtotal (95% CI) 25.8% 0.21 [0.15, 0.29]
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 9.09 (P < 0.00001)
Total (95% CI) 100.0% 0.49 [0.41, 0.58]
Heterogeneity: Chi² = 33.31, df = 2 (P < 0.00001); I² = 94%
Test for overall effect: Z = 8.21 (P < 0.00001)
Test for subgroup differences: Chi² = 32.62, df = 1 (P < 0.00001), I² = 96.9%
Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
0.01 0.1 1 10 100
Favors combination therapy Favors ADT alone

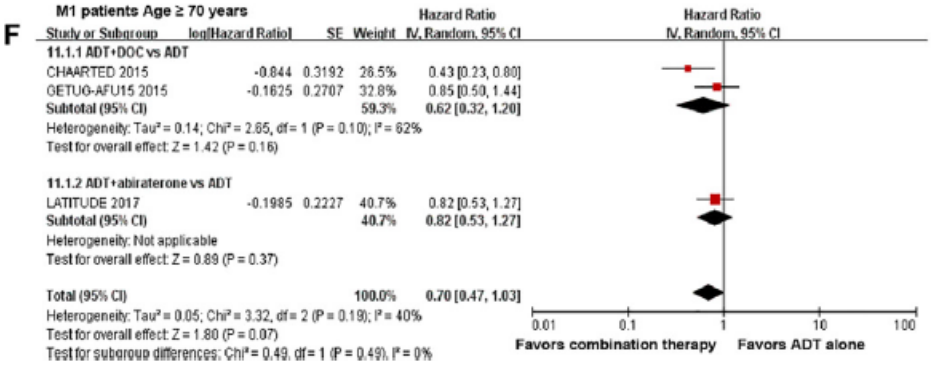
Fig. 3. Forest plots of hazard ratios of combination therapy (docetaxel or abiraterone plus ADT) on OS and FFS in different age subgroups. (A) Effect of combination therapy on OS in all CNPC patients with age < 70; (B) effect of combination therapy on FFS in all CNPC patients with age < 70; (C) effect of combination therapy on OS in M1 patients with age < 70; (D) effect of combination therapy on OS in all CNPC patients with age ≥ 70; (E) effect of combi-nation therapy on FFS in all CNPC patients with age ≥ 70; (F) effect of combination therapy on OS in M1 patients with age ≥ 70.

Abi = abiraterone; ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; CNPC = castration-na€ıve prostate cancer; Doc = docetaxel; FFS = failure-free survival; IV = inverse variance; M0 = nonmetastatic castration-na€ıve prostate cancer; M1 = metastatic castration-na€ıve prostate cancer; OS = overall survival; SE = standard error.









Anmerkung/Fazit der Autoren

For patients with mCNPC, upfront Doc or Abi plus ADT should be considered as a standard of care, especially for those with younger age, favorable performance status, lower Gleason score, or visceral metastasis. For men with non-mCNPC, whether combination therapy could improve survival still needs to be verified. Abi could be the initial management for those who start treatment for the first time. In the future, it is important to determine how to select the best treatment and optimal sequence based on patient and tumor biology for men with mCNPC. Additional studies are urgently needed to identify accurate biomarkers and deeply understand the exact mechanism of combination therapy to obtain the maximum benefit and least toxicity for the mCNPC population.

Tucci M et al., 2016 [26].

Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

To perform a systematic review and meta-analysis of RCTs evaluating the combination of docetaxel and ADT in hormone-sensitive metastatic PCa. […] Exploratory subgroup analysis according to high-volume versus low-volume disease was performed.

Methodik

Population:

- hormone-sensitive metastatic PCa

Intervention:

- docetaxel with ADT

Komparator:

- ADT alone

Endpunkte:

- The primary end point was overall survival (OS).
- Secondary end point was progression-free survival.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Embase, and the proceedings of major international meetings
- performed in June 2015 and updated in August 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- For each study, the quality of randomization was evaluated based on the information available in the publication or in the study protocol.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall, 2951 patients were included in the three trials.

Charakteristika der Population:

Table 1 – Characteristics of the three trials included in the meta-analysis

	GETUG-AFU 15 [22,27]	CHAARTED-E3805 [23]	STAMPEDE [24]
Main inclusion criteria			
Age	>18 yr No upper limit declared in the methods	Both <70 and >70 yr were eligible (stratification criteria)	Not specified
Performance status	Karnofsky ≥70	ECOG 0–2 (2 only if due to PCa) (Stratification: 0–1 vs two)	WHO 0–2
Stage	Metastatic prostate cancer (high volume vs low volume assessed retrospectively)	Metastatic prostate cancer (Stratification: high-volume vs low-volume)*	PCa if metastatic, node-positive, or ≥2 among: • Stage T3/T4 • PSA ≥40 ng/ml • Gleason 8–10
Previous treatment	Previous chemotherapy for metastatic disease was not allowed. In the neoadjuvant and adjuvant settings or in the context of isolated PSA increase, previous chemotherapy or ADT, or both, were allowed, with the condition that the treatment had been discontinued at least 12 mo before inclusion in the study	No prior docetaxel was allowed. Adjuvant ADT was allowed, but <24 mo (Stratification: ≤12 vs >12 mo) and interval between end of adjuvant treatment and progression >12 mo	Prior chemotherapy was not allowed. Long-term antiandrogen therapy was not allowed. Short periods of prior antiandrogens to cover tumor flare were allowed. Adjuvant or neoadjuvant hormone therapy had to be completed at least 12 mo before the trial, and duration of therapy had to be no longer than 12 mo
Treatment			
ADT (both arms)	Orchiectomy or LHRH agonists, alone or combined with nonsteroidal antiandrogens	Medical or surgical castration. Use of a nonsteroidal antiandrogen at the time of initiation of therapy was at the discretion of the investigator	LHRH analogs or LHRH antagonists, or bilateral orchidectomy according to local practice
Docetaxel (experimental arm)	Docetaxel (75 mg/m^2 IV day 1 every 3 wk); up to 9 cycles. Standard corticosteroids premedication, no daily prednisone	Docetaxel (75 mg/m^2 IV day 1 every 3 wk); up to 6 cycles. Standard dexamethasone premedication, no daily prednisone	Docetaxel (75 mg/m^2 IV day 1 every 3 wk); up to 6 cycles. Standard dexamethasone premedication, daily prednisolone 10 mg
Timing of treatment	Docetaxel within 2 mo of ADT start	Docetaxel within 4 mo of ADT start	Randomization within 12 wk of ADT start
Study design			
Primary end point	OS	OS	OS
Hypothesis	Increase in 3-yr OS from 50% to 65%	33% increase in median OS (from 33 to 44 mo in high volume patients; from 67 to 89 mo in low volume patients)	25% increase in overall survival
Patient enrollment and follow-up			
Accrual start	October 2004	July 2006	October 2005
Accrual stop	December 2008	November 2012	March 2013
No. of patients			
ADT alone	193	393	1184
ADT plus docetaxel	192	397	592
ADT plus docetaxel and zoledronic acid	–	–	593
Median follow-up	82.9 mo	28.9 mo	NA

ADT = androgen deprivation therapy; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IV = intravenous; LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone; NA = not available; OS = overall survival; PCa = prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen; WHO = World Health Organization.
* After amendment. In the initial protocol version, only high-volume patients were eligible.

Table 2 – Main characteristics of enrolled patients

	GETUG-AFU 15 [22,27]	CHAARTED-E3805 [23]	STAMPEDE [24] (whole trial*)
Age	ADT alone: Median 64 yr (IQR: 58–70)	ADT alone: Median 63 yr (range: 39–91)	Median 65 yr (range: 40–84)
	ADT and docetaxel: Median 63 yr (IQR: 57–68)	ADT and docetaxel: Median 64 yr (range: 36–88)	
Performance status	ADT alone: Median Karnofsky 100% (IQR range: 90–100%)	ADT alone: ECOG 0: 69% ECOG 1: 29% ECOG 2: 1.5%	WHO PS0: 76% WHO PS1: 21% WHO PS2: 1%
	ADT and docetaxel: Median Karnofsky 100% (IQR 90–100%)	ADT and docetaxel: ECOG 0: 70% ECOG 1: 29% ECOG 2: 1.5%	
Gleason score	ADT alone (unknown: 2/193): Gleason 2–6: 7% Gleason 7: 34% Gleason 8–10: 59%	ADT alone (unknown: 46/393): Gleason 4–6: 6% Gleason 7: 24% Gleason 8–10: 70%	NA
	ADT and docetaxel (unknown 5/192): Gleason 2–6: 10% Gleason 7: 35% Gleason 8–10: 55%	ADT and docetaxel (unknown 39/393): Gleason 4–6: 6% Gleason 7: 27% Gleason 8–10: 67%	
PSA at randomization	ADT alone: Median 26 (IQR: 5–127)	ADT alone: Median 52.1 (range: 0.1–8056.0)	NA
	ADT and docetaxel: Median: 27 (IQR: 5–106)	ADT and docetaxel: Median: 50.9 (range: 0.2–8540.1)	
Stage	ADT alone: 100% metastatic	ADT alone: 100% metastatic	61% Metastatic 15% Node-positive M0 24% N0 M0
	ADT and docetaxel: 100% metastatic	ADT and docetaxel: 100% metastatic	
Metastatic at diagnosis	ADT alone: 67%	ADT alone: 73% had not received prior local therapy	94% of randomized patients had not received previous local therapy
	ADT and docetaxel: 76%	ADT and docetaxel: 73% had not received prior local therapy	
Presence of visceral metastases	ADT alone: 11% lung 2% liver	ADT alone: 17%	NA
	ADT and docetaxel: 11% lung 5% liver	ADT and docetaxel: 14%	
Volume of metastatic disease	ADT alone: 52% low volume 48% high volume	ADT alone: 36% low volume 64% high volume	NA
	ADT and docetaxel: 53% low volume 47% high volume	ADT and docetaxel: 34% low volume 66% high volume	

ADT = androgen deprivation therapy; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IQR = interquartile range; M0 = absence of distant metastases; NA = not applicable; N0 = absence of nodal metastases; PS = performance status; PSA = prostate specific antigen; WHO = World Health Organization.
* Details by arm are not provided.

Qualität der Studien:

- im Hauptdokument und in den Anlagen nicht auffindbar

Studienergebnisse:

- OS

  Table 3 summarizes the number of events and OS data reported in each trial. Overall, 916 deaths were recorded for the main comparison (docetaxel and ADT vs ADT alone) in metastatic patients. As shown in Figure 1A, the addition of docetaxel to ADT in metastatic patients was associated with a statistically significant OS benefit (HR: 0.73; 95% CI, 0.60–0.90; p = 0.002). There was no evidence of statistically significant heterogeneity among the three trials (p = 0.15; I2 = 48%). In the whole study population, including also the minority of nonmetastatic patients (Fig. 1B), the addition of docetaxel to ADT was associated with a similar, statistically significant OS benefit (HR: 0.74; 95% CI, 0.61–0.91; p = 0.003). Very

similar results were obtained in the exploratory analysis also including the docetaxel and zoledronic acid arm of the STAMPEDE trial: HR 0.74 (95% CI, 0.63–0.88; p < 0.001) considering only metastatic patients (Fig. 1C), HR 0.76 (95% CI, 0.64–0.89; p = 0.001) in all patients (Fig. 1D). Subgroup analysis was performed for metastatic patients with high-volume and low-volume disease enrolled in the GETUG-AFU 15 and in the CHAARTED-[9TD$DIF]E3805 trial (Fig. 2).

The test for difference of efficacy among the two subgroups did not demonstrate a statistically significant interaction (p = 0.5). The HR for the addition of docetaxel to ADT was 0.67 (95% CI, 0.51–0.88) in patients with high-volume disease and 0.80 (95% CI, 0.49–1.32) in patients with lowvolume disease.

Table 3 – Overall survival data reported in each single trial

	GETUG-AFU 15 [22,27]	CHAARTED-E3805 [23]	STAMPEDE [24]	
			All patients	Metastatic patients
No. of patients				
ADT alone	193	393	1184	725
ADT and docetaxel	192	397	592	362
ADT and docetaxel and zoledronic acid	–	–	593	365
No. of events				
ADT alone	212 (both arms)	136	405	343
ADT plus docetaxel		101	165	134
ADT plus docetaxel and zoledronic acid	–	–	181	152
Median OS, mo				
ADT alone	46.5	44.0	67	43
ADT plus docetaxel	60.9	57.6	77	65
ADT plus docetaxel and zoledronic acid	–	–	72	NA
HR (95% CI)				
ADT plus docetaxel vs ADT alone	0.9 (0.7–1.2) $p = 0.4$	0.61 (0.47–0.80) $p < 0.001$	0.76 (0.63–0.91) $p = 0.003$	0.73 (0.59–0.89) $p = 0.002$
ADT plus docetaxel and zoledronic acid vs ADT alone	–	–	0.81 (0.68–0.97) $p = 0.02$	0.78 (0.65–0.95) p = NA

ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NA = not available; OS = overall survival.

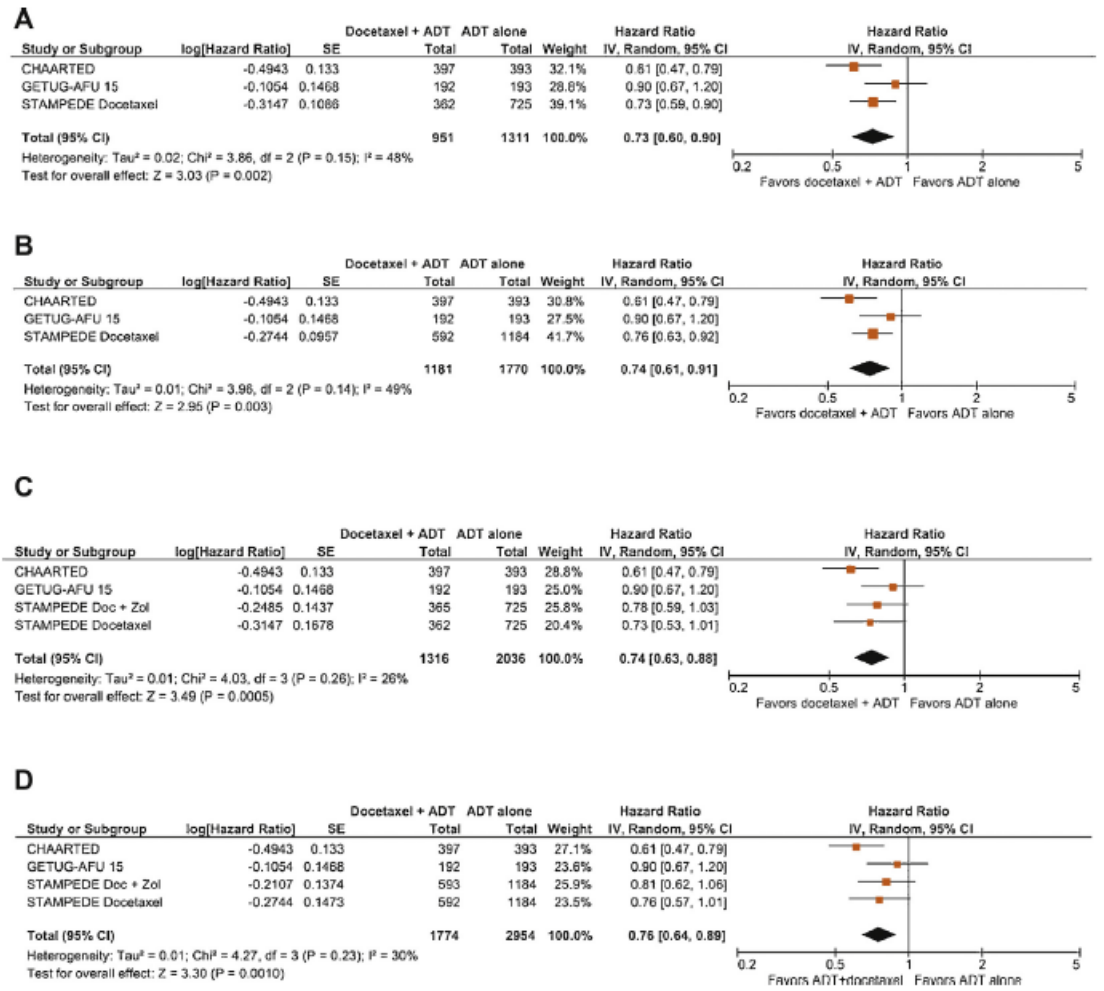


Fig. 1 – Forest plots of hazard ratios (HRs) for overall survival from three randomized trials of docetaxel plus androgen deprivation therapy (ADT) compared with ADT alone in patients with advanced hormone-sensitive prostate cancer. Pooled HRs were computed using random-effect models. The bars indicate 95% confidence intervals. (A, B) Comparisons between docetaxel plus ADT and ADT alone: (A) only metastatic patients and (B) all randomized patients. (C, D) A sensitivity analysis including the comparison of docetaxel and zoledronic acid plus ADT versus ADT alone in the STAMPEDE trial: (C) only metastatic patients and (D) all randomized patients.
ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; IV = inverse variance; SE = standard error; Doc + Zol = docetaxel plus zoledronic acid.

- 3.5. Progression-free survival

  As shown in Figure 3A, the addition of docetaxel to ADT in metastatic patients was associated with a statistically significant benefit in PFS (HR: 0.63; 95% CI, 0.57–0.70; p < 0.001) without significant heterogeneity among the three trials (p = 0.7; I2 = 0%). The same benefit was shown considering the whole study population including the minority of patients without metastases (HR: 0.63; 95% CI, 0.57–0.70; p < 0.001) (Fig. 3B). Very similar results were obtained in the exploratory analysis including also the docetaxel and zoledronic acid arm of the STAMPEDE trial: HR: 0.63 (95% CI, 0.56–0.70; p < 0.001) in metastatic patients (Fig. 3C), HR 0.63 (95% CI, 0.57–0.70; p < 0.001) in all patients (Fig. 3D).

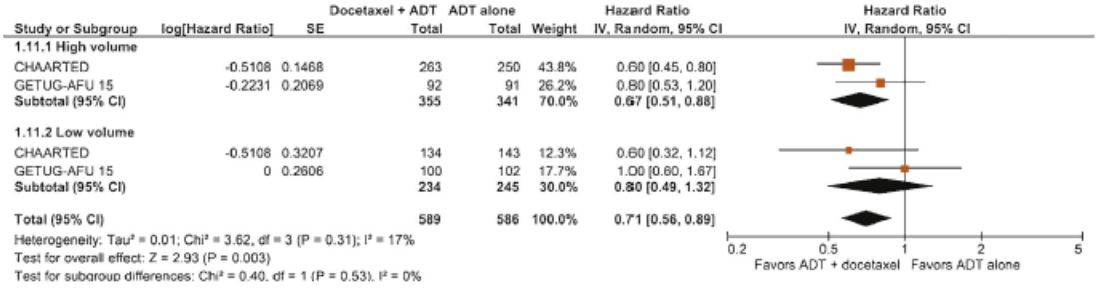


Fig. 2 – Forest plot of hazard ratios (HRs) for overall survival (subgroup analysis according to disease volume: patients with high- and low-volume disease) in two randomized trials of docetaxel plus androgen deprivation therapy (ADT) compared with ADT alone in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Pooled HRs were computed using random-effect models. The bars indicate 95% confidence intervals. Definitions of high- and low-volume disease are provided in text.
ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; IV = inverse variance; SE = standard error.

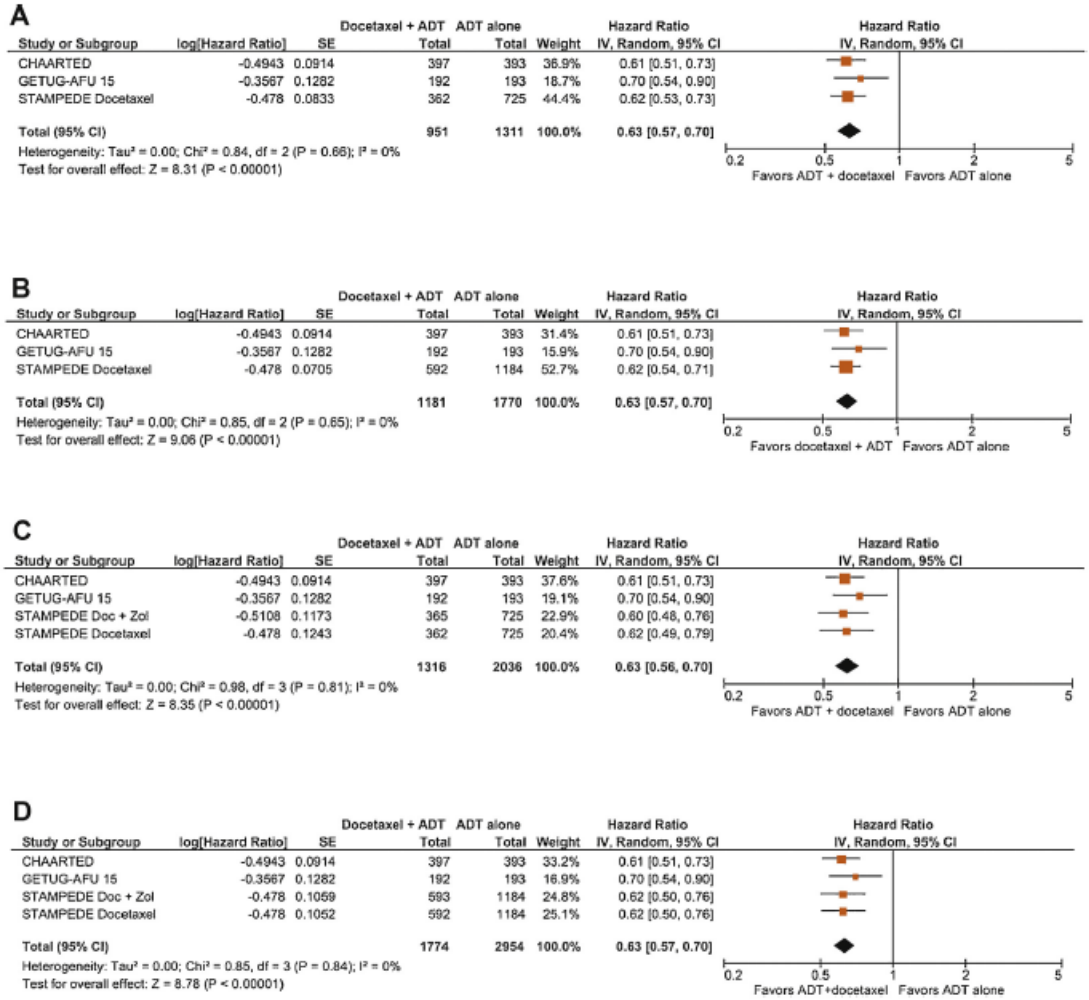


Fig. 3 – Forest plots of hazard ratios (HRs) for biochemical progression-free survival from three randomized trials of docetaxel added to androgen deprivation therapy (ADT) compared with ADT alone in patients with advanced hormone-sensitive prostate cancer. Pooled HRs were computed using random-effect models. The bars indicate 95% confidence intervals. (A,B) Comparisons between docetaxel plus ADT and ADT alone: (A) only metastatic patients and (B) all randomized patients. (C,D) A sensitivity analysis including comparison of docetaxel and zoledronic acid plus ADT versus ADT alone in the STAMPEDE trial: (C) only metastatic patients and (D) all randomized patients.
ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; IV = inverse variance; SE = standard error; Doc + Zol = docetaxel plus zoledronic acid.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis clearly shows a significant impact on OS with the concomitant administration of docetaxel and ADT in patients with metastatic hormonesensitive PCa.

Considering the absence of heterogeneity among the available trials, and the balance between magnitude of efficacy and risk of toxicity, the combination of chemotherapy and hormonal treatment should be reasonably offered to patients with metastatic disease, if judged eligible for chemotherapy. Higher statistical power would be needed to better understand the interaction, if any, between the efficacy of docetaxel and the volume of disease.

Vale CL et al., 2016 [27].

Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data

Fragestellung

Results from large randomised controlled trials combining docetaxel or bisphosphonates with standard of care in hormone-sensitive prostate cancer have emerged. In order to investigate the eff ects of these therapies and to respond to emerging evidence, we aimed to systematically review all relevant trials using a framework for adaptive meta-analysis.

Methodik

Population:

- men with high-risk localised or metastatic, hormonesensitive (ie, not castrate-resistant) prostate cancer

Intervention / Komparator:

- either standard of care versus standard of care plus docetaxel or standard of care versus standard of care plus bisphosphonate (at a therapeutic dose)

Endpunkte:

- The primary outcome, survival, was defi ned as the time from randomisation until death from any cause.
- The secondary outcome was failure-free survival. Although there is no widely accepted definition of failure-free survival, for the purpose of this systematic review and meta-analysis, we defined it as the time from randomisation to biochemical failure, clinical failure (local relapse or metastases), or death from any cause.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, LILACS, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, trial registers, conference proceedings, review articles, and reference lists of trial publications for all relevant randomised controlled trials (published, unpublished, and ongoing)
- From inception to Sept 30, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Keine Angabe zum Bewertungsverfahren, aber durchgeführt (siehe unten)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five eligible randomised controlled trials of docetaxel

Charakteristika der Population:

	Accrual dates	Number of patients	Metastatic status	Primary outcome	Secondary outcomes	Reason not included
ADT vs ADT + docetaxel						
ARTIC AOM-03108[31]	June, 2003–November, 2009	254	M0	PSA progression-free survival	PSA response; duration of PSA response; time to clinical progression; overall survival; tolerability; quality of life	Reported results could not be used (safety 2010, progression-free survival* 2011, quality of life 2013)
GENTAX[32]	October, 2005–December, 2009	30	M0 and M1	Progression-free survival	Overall survival; toxicity; quality of life	Reported results could not be used (progression-free survival*)
SPCG-13[33]	May, 2007–November, 2004	378	M0	PSA progression	PSA doubling time; quality of life; safety; metastasis-free survival; overall survival	Reported results could not be used (safety)
TAX 3503[34]	July, 2007–September, 2012	400	M0	Progression-free survival	Overall survival; cancer-specific survival; adverse events	Reported results could not be used (safety)
CAN-NCIC-PR12 (NCT00651326)	March, 2008–January, 2011	48	M0	Disease-free survival	Overall survival; time to biochemical disease progression; time to local or distant disease progression; time to next anti-cancer therapy; progression-free survival; degree of PSA suppression before radiotherapy; quality of life; adverse events	No results reported yet
QRT-SOGUG[35]	December, 2008–September, 2012	134	M0	PSA relapse	Unclear	Reported results could not be used (toxicity)
05-043 (NCT00116142)	June, 2005–August, 2015	350	M0	Overall survival	PSA doubling time; PSA failure; cancer-specific survival	No results reported yet
GOUP-01/04 (NCT00796458)	April, 2005–ongoing	200	M1	2-year progression-free survival	Overall survival; time to treatment failure; toxicity; PSA response rate; disease response rate; PSA normalisation; quality of life; control of bone pain; change in chromogranin A concentration; cost analysis	Ongoing

	Accrual dates	Number of patients	Metastatic status	Primary outcome	Secondary outcomes	Reason not included
(Continued from previous page)						
ADT *vs* ADT + bisphosphonates						
Smith 2005[36]	September, 1999–March, 2003	544	M0	Bone metastasis-free survival and overall survival	Time to first skeletal-related events; quality of life; pain	Reported results could not be used (overall survival*, time to first bone metastasis)
Ryan 2007[37]	January, 2000–December, 2002	42	M0 + M1	BMD	Urinary NTX concentration and serum BAP concentration	Reported results could not be used (bone mineral density, urinary NTX, serum BAP)
Smith 2003[38]	February, 2000–November, 2000	106	M0	LS BMD	Other bone mineral density	Reported results could not be used (bone mineral density)
Israeli[39]	February, 2003–May, 2005	222	M0	LS BMD	TH bone mineral density; serum NTX; serum BSAP	Reported results could not be used (LS bone mineral density, TH bone mineral density, serum NTX)
Ryan 2006[40]	April, 2003–March, 2004	120	M0	FN/LS BMD	Serum BSAP; urine NTX; TH BMD	Reported results could not be used (bone mineral density, urinary NTX, serum BSAP)
Zenith (NCT00063609)	April, 2003–April, 2005	200	M0	LS BMD	TH BMD; markers of bone turnover	No results reported yet
Rao[41]	June, 2003–May, 2004	50	M0	BMD	Urinary DPD	Reported results could not be used (BMD)
HOG GU02-41[42]	December, 2003–August, 2005	63	M1	Skeletal-related events	Time to castrate-resistant prostate cancer; markers of bone turnover	Reported results could not be used (skeletal-related events, castrate-resistant prostate cancer, serological progression, prostate-specific antigen nadir, adverse events, urine DPD, urine NTX, serum BAP)
Bhoopalam[43]	December, 2003–May, 2006	93	M0	LS bone mineral density	NA	Reported results could not be used (bone mineral density)
Casey[44]	Unclear	200	M0	LS bone mineral density	FN/TH BMD; change in height; safety	Reported results could not be used (bone mineral density)
Yedavelli[45]	Unclear	42	M0	Skeletal-related events	Bone mineral density	Reported results could not be used (bone mineral density)
Rodrigues[46]	Unclear	94	M0	Bone mineral density	NA	Reported results could not be used (bone mineral density)
CEGOG (NCT00294437)	December, 2003–November, 2007	376	M0	Time to bone metastasis	Pain; time to first bone pain; skeletal-related events; serum PSA; safety	No results reported yet
Ueno[47]	July, 2006–June, 2011	60	M1	PSA progression-free survival	Skeletal-related events; bone pain; markers of bone turnover	Reported results could not be used (PSA and progression-free survival,* skeletal-related events, bone pain)
KYUHTRIGU0705 (NCT00685646)	May, 2008–December, 2013	227	M1	Time to treatment failure	Time to first skeletal-related event; overall survival; extent of disease; pain	No results reported yet
NU-02U1 (NCT00058188)	March, 2003–September, 2015	70	M0	Bone mineral density	LS bone mineral density	No results reported yet

ADT=androgen deprivation therapy. NA=non-applicable. PSA=prostate-specific antigen. NTX=N-terminal telopeptide. BAP=bone alkaline phosphatase. LS BMD=lumbar spine bone mineral density. FN/LS BMD=femoral neck/lumbar spine bone mineral density. TH BMD=total hip bone mineral density. BSAP=bone-specific alkaline phosphatase. CRPC=castrate-resistant prostate cancer. DPD=deoxypridinoline. *Data reported not usable.

Table 2: Characteristics of studies included in the systematic review that could not be included in the meta-analyses

Qualität der Studien:

	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Masking	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting
TAX 3501[17]	Randomisation with stratification factors reported	Randomised	NA	All randomised patients included in the analyses	Yes, although survival not reported, data not mature
CHAARTED[7]	Randomisation with stratification factors reported	Centrally randomised	NA	All randomised patients included in the analyses	Yes, all outcomes of interest are reported
GETUG-12[25,26]	Randomisation with stratification factors reported	Centrally randomised	NA	All randomised patients included in the analyses	Yes, outcomes of interest are reported, although survival data reported are not yet mature
STAMPEDE[8]	Used a method of minimisation over a number of clinically important stratification factors with an additional random element	Central telephone randomisation	NA	All randomised patients included in the analyses	Yes, outcomes of interest are reported
RTOG 0521[28]	Randomisation with stratification factors reported	Centrally randomised	NA	45 ineligible patients (3% of the total) were excluded from analyses; not clear if balanced by treatment group	Yes, outcomes of interest are reported
GETUG-15[30]	Minimisation method with stratification factors reported	Centrally randomised	NA	All randomised patients included in the analyses	Yes, outcomes of interest are reported
CALGB 90202[20]	Randomised block design with stratification factors	Central online registration and randomisations	Double-blind or placebo-controlled	All randomised patients are included in the efficacy analyses	Reports survival, but not failure-free survival as defined in the meta-analysis
RADAR[21]	Minimisation with a random element and stratification factors	Central trials office computer based randomisation	Open label; the endpoints committee were unaware of patient identity or treatment assignment; treatment was not masked to the investigators, patients, or trial statistician	All randomised patients are included in the efficacy analyses	Reports survival, but not failure-free survival as defined in the meta-analysis
ZEUS[29]	Minimisation method described by Pocock[23] with stratification factors	Central randomisation by fax	Open label	40 patients (3% of total randomised) excluded from analyses; seven patients were ineligible; 27 patients withdrew consent; six patients were lost to follow-up; exclusions are balanced by group	Reports survival, but not failure-free survival as defined in the meta-analysis
PR04[32]	Minimisation method over five stratification factors	Central randomisation	Double blind; placebo-controlled; clinicians assessing cause of death were blinded to treatment allocation	In the primary analysis, no randomised patients were excluded from the analyses; in the analysis with long-term follow-up, 37 patients were excluded as they had not been flagged with the NHS Information Centre	Reports survival, but not failure-free survival as defined in the meta-analysis
PR05[32]	Minimisation method over four stratification factors	Central randomisation	Double blind; placebo controlled	In the primary analysis, no randomised patients were excluded from the analyses; in the analysis with long-term follow-up, 33 patients were excluded as they had not been flagged with the NHS Information Centre	Reports survival, but not failure-free survival as defined in the meta-analysis
STAMPEDE[8]	Used a method of minimisation over a number of clinically important stratification factors with an additional random element	Central telephone randomisation	Open label	All randomised patients included in the analyses	Yes, outcomes of interest are reported, including survival and failure-free survival

NA=non-applicable. NHS=National Health Service.

Table 3: **Assessment of risk of bias**

Studienergebnisse:

- Results from three (CHAARTED, GETUG-15, STAMPEDE) of these trials (2992 [93%] of 3206 men randomised) showed that the addition of docetaxel to standard of care improved survival. The HR of 0·77 (95% CI 0·68–0·87;p<0·0001) translates to an absolute improvement in 4-year survival of 9% (95% CI 5–14). Docetaxel in addition to standard of care also improved failure-free survival, with the HR of 0·64 (0·58–0·70; p<0·0001) translating into a reduction in absolute 4-year failure rates of 16% (95% CI 12–19).
- We identified 11 trials of docetaxel for men with locally advanced disease (M0). Survival results from three (GETUG-12, RTOG 0521, STAMPEDE) of these trials (2121 [53%] of 3978 men) showed no evidence of a benefi t from the addition of docetaxel (HR 0·87 [95% CI 0·69–1·09]; p=0·218), whereas failure-free survival data from four (GETUG-12, RTOG 0521, STAMPEDE, TAX 3501) of these trials (2348 [59%] of 3978 men) showed that docetaxel improved failure-free survival (0·70 [0·61–0·81]; p<0·0001), which translates into a reduced absolute 4-year failure rate of 8% (5–10).

- We identified seven eligible randomised controlled trials of bisphosphonates for men with M1 disease. Survival results from three of these trials (2740 [88%] of 3109 men) showed that addition of bisphosphonates improved survival (0·88 [0·79–0·98]; p=0·025), which translates to 5% (1–8) absolute improvement, but this result was infl uenced by the positive result of one trial of sodium clodronate, and we found no evidence of a benefi t from the addition of zoledronic acid (0·94 [0·83–1·07]; p=0·323), which translates to an absolute improvement in survival of 2% (–3 to7). Of 17 trials of bisphosphonates for men with M0 disease, survival results from four trials (4079 [66%] of 6220 men) showed no evidence of benefit from the addition of bisphosphonates (1·03 [0·89–1·18]; p=0·724) or zoledronic acid (0·98 [0·82–1·16]; p=0·782). Failure-free survival defi nitions were too inconsistent for formal meta-analyses for the bisphosphonate trials.

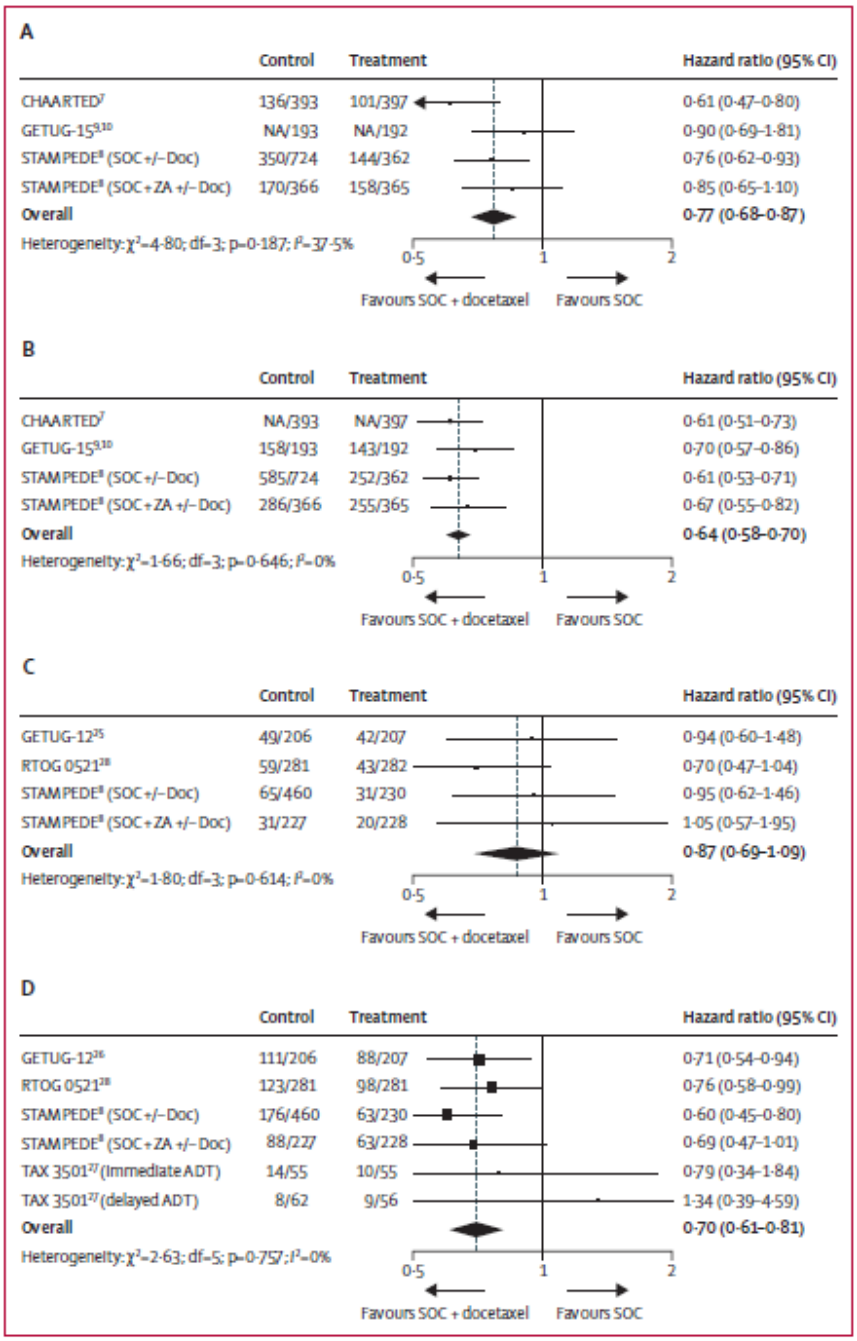


Figure 2: **Effect of addition of docetaxel to standard of care on survival and failure-free survival**
(A) Effect of the addition of docetaxel on survival in men with M1 disease. (B) Effect of the addition of docetaxel on failure-free survival in men with M1 disease. (C) Effect of the addition of docetaxel on survival in men with M0 disease. (D) Effect of the addition of docetaxel on failure-free survival in men with M0 disease. NA=event numbers by group not available. SOC=standard of care.

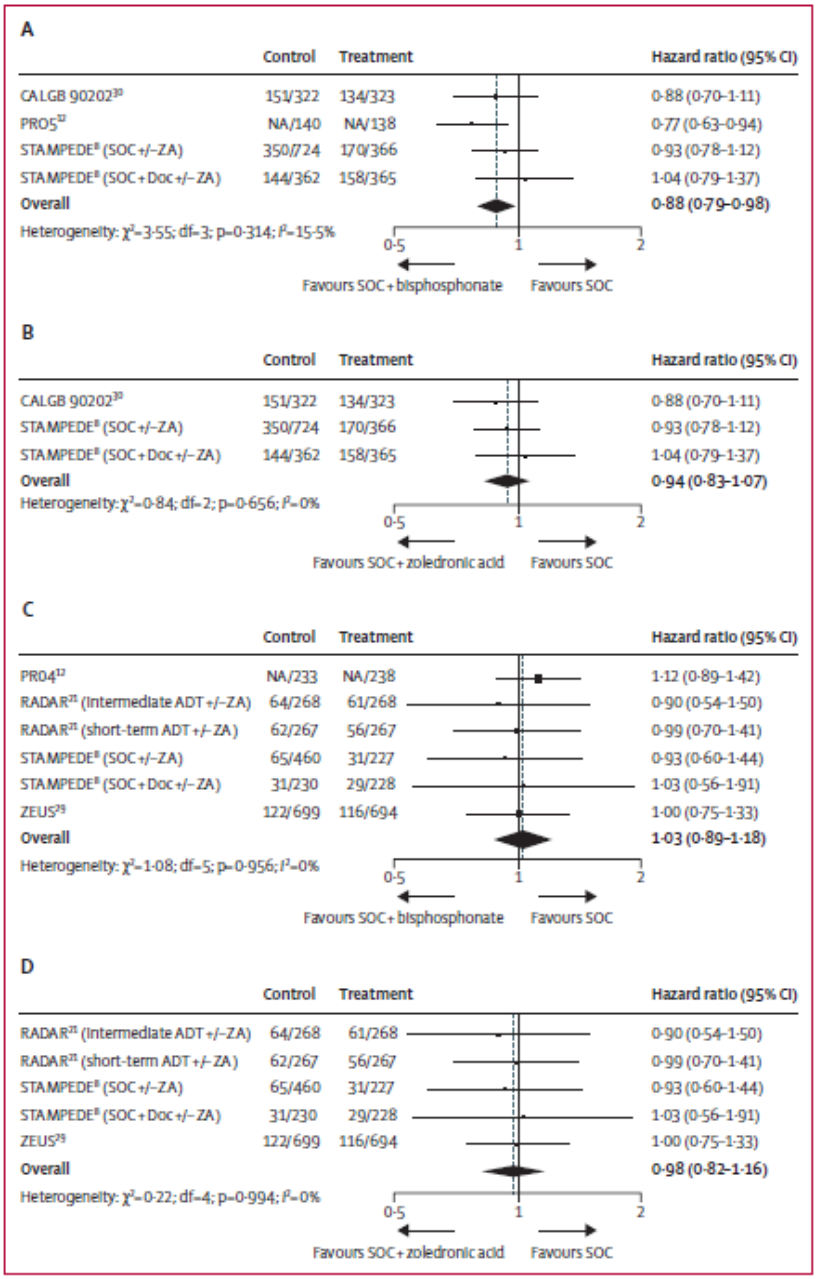


***Figure 3*: Effect of addition of bisphosphonates to standard of care on survival**
(A) Effect of the addition of bisphosphonates on survival in men with M1 disease. (B) Effect of the addition of zoledronic acid on survival in men with M1 disease. (C) Effect of the addition of bisphosphonates on survival in men with M0 disease. (D) Effect of the addition of zoledronic acid on survival in men with M0 disease. NA=event numbers by group not available. SOC=standard of care.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of docetaxel to standard of care should be considered standard care for men with M1 hormone-sensitive prostate cancer who are starting treatment for the first time. More evidence on the eff ects of docetaxel on survival is needed in the M0 disease setting. No evidence exists to suggest that zoledronic acid improves survival in men with M1 or M0 disease, and any potential benefi t is probably small.

Vale CL et al., 2018 [28].

What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

Our prior Systemic Treatment Options for Cancer of the Prostate systematic reviews showed improved survival for men with metastatic hormone-naive prostate cancer when abiraterone acetate plus prednisolone/prednisone (AAP) or docetaxel (Doc), but not zoledronic acid (ZA), were added to androgen-deprivation therapy (ADT). Trial evidence also suggests a benefit of combining celecoxib (Cel) with ZA and ADT. To establish the optimal treatments, a network meta-analysis (NMA) was carried out based on aggregate data (AD) from all available studies.

Methodik

Population:

- Men randomised were diagnosed withmHNPC, and either starting or responding to the first-line ADT for metastatic disease (they may have received prior treatments for early, localised disease).
- Trials were also eligible if they met the above criteria but additionally co-administered supportive treatments on the experimental armonly.

Intervention(Komparator:

- ADT alone with ADT in combination with any of the agents (or combinations of agents) under consideration, namely celecoxib (Cel), zoledronic acid (ZA), celecoxib and zoledronic acid (ZA+Cel), docetaxel (Doc), zoledronic acid+docetaxel (ZA+Doc) or abiraterone acetate plus prednisolone (AAP).

Endpunkte:

- The primary outcome was overall survival (OS),
- with failure-free survival (FFS) the secondary outcome.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, clinicaltrials.gov and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),
- Suchzeitraum: keine Angabe

Qualitätsbewertung der Studien:

- Assessment of study quality for all trials included in the prior STOPCAP reviews was previously carried out in the individual reviews, using the Cochrane risk of bias tool [7] Ergebnisse]. Risk of bias assessments for additional eligible studies identified for inclusion in the network meta-analysis was also carried out using the Cochrane tool.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 completed trials which had closed to recruitment, and one trial in which recruitment was ongoing, as eligible for inclusion.

- Results are based on six trials including 6204 men (97% of men randomised in all completed trials).

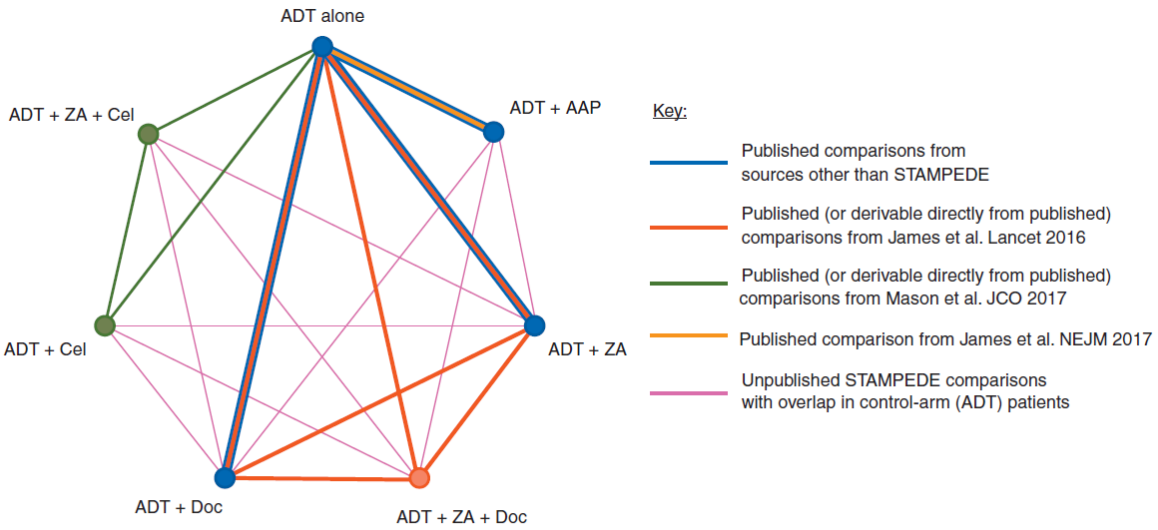


Figure 1. Network meta-analysis structure. AAP, abiraterone acetate plus prednisolone/prednisone; ADT, androgen-deprivation therapy; Cel, celecoxib; Doc, docetaxel; ZA, zoledronic acid.

Charakteristika der Population:

Table 1. Description of included trials (or treatment comparisons from the STAMPEDE trial) and FFS definition used in the trial. All trials had a control arm of ADT

Trial	Recruitment period	Median follow-up (months)	Treatment	Treatment (*N*)	Control (*N*)	Definition of FFS
CALGB 90202 [21]	June 2004 to April 2012	Unknown	ADT + ZA	323	322	Time to first bone progression, PSA progression, or death
GETUG 15 [22]	Oct 2004 to Dec 2008	84	ADT + Doc	192	193	Time to PSA progression, clinical progression or death
STAMPEDE (Arms A versus D) [3]	Oct 2005 to April 2011	69	ADT + Cel	188	377	Time to PSA failure, progression of local, lymph-node, or distant metastases; or death from prostate cancer
STAMPEDE (Arms A versus F) [3]	Oct 2005 to April 2011	69	ADT + ZA + Cel	190	377	Time to PSA failure, progression of local, lymph-node, or distant metastases; or death from prostate cancer
STAMPEDE (Arms A versus B) [13]	Oct 2005 to March 2013	43	ADT +ZA	366	724	Time to PSA failure, progression of local, lymph-node, or distant metastases; or death from prostate cancer
STAMPEDE (Arms A versus C) [13]	Oct 2005 to March 2013	43	ADT + Doc	362	724	Time to PSA failure, progression of local, lymph-node, or distant metastases; or death from prostate cancer
STAMPEDE (Arms A versus E) [13]	Oct 2005 to March 2013	43	ADT + ZA + Doc	365	724	Time to PSA failure, progression of local, lymph-node, or distant metastases; or death from prostate cancer
CHAARTED [23]	July 2006 to Dec 2012	54	ADT + Doc	397	393	Time to PSA rise or clinical progression
ZAPCA (KYUH TRIG0705) [24]	May 2008 to Dec 2010	42	ADT +ZA	109	110	Time to earliest date of PSA progression, clinical progression, first SRE, death for any reason, or cessation of protocol treatment for any reason
STAMPEDE (Arms A versus G) [12]	Nov 2011 - Jan 2014	40	ADT + AAP	500	502	Time to PSA failure, progression of local, lymph-node, or distant metastases; or death from prostate cancer
LATITUDE [14]	Feb 2013 to Dec 2014	30	ADT + AAP	597	602	Time to radiographic progression or death from any cause

AAP, abiraterone acetate plus prednisolone/prednisone; ADT, androgen-deprivation therapy; Cel, celecoxib; Doc, docetaxel; FFS, failure-free survival; SRE, skeletal related events; ZA, zoledronic acid.

Qualität der Studien:

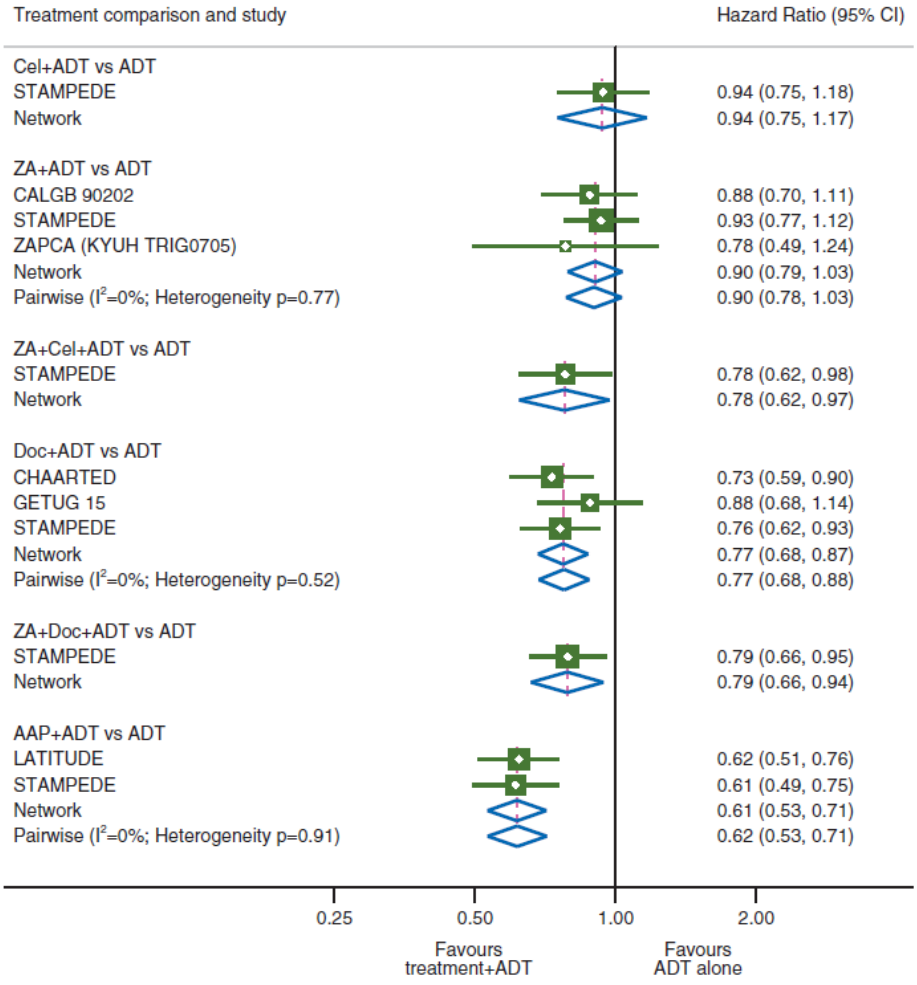
- and all included studies were assessed as having low risk of bias based on reported information and study protocols

Studienergebnisse:

- Overall survival

  The network meta-analysis HR estimates suggested that compared with ADT alone each of AAP (HR 0.61, 95% CI 0.53–0.71), Doc (HR 0.77, 95% CI 0.68–0.87), ZA+Doc (HR 0.79, 95% CI 0.66–0.94) and ZA+Cel (HR 0.78, 95% CI 0.62–0.97) in combination with ADT improved survival. There was no survival advantage observed with ADT in combination with either ZA (HR 0.90, 95% CI 0.79–1.03) or Cel (0.94, 95% CI 0.75–1.17) over ADT alone. For the comparisons of ADT versus ADTþCel, ADT+ZA+Cel and ADT+ZA+Doc, the only data available were from single comparisons within the STAMPEDE trial [3, 13]. There was no evidence of heterogeneity between the effects of treatment within any of the individual treatment comparisons and all of the estimates from the network analysis were in keeping with those obtained in the previously reported pairwise meta-analyses where available (Figure 2).

Figure 2. Overall survival. Forest plot of network and pairwise estimates of treatment effects [all treatments compared with androgen-deprivation therapy (ADT) alone]. AAP, abiraterone acetate plus prednisolone/prednisone; CI, confidence interval; Cel, celecoxib; Doc, docetaxel; ZA, zoledronic acid.



Treatment rankings When used in combination with ADT, AAP has the highest probability (94%) of being the most effective treatment, Doc has a 35% probability of being the second-best treatment and ADT alone has the highest probability of being the least effective treatment (67%, Table 3).

Table 3. Treatment ranking (% probability) and SUCRA values based on overall survival results

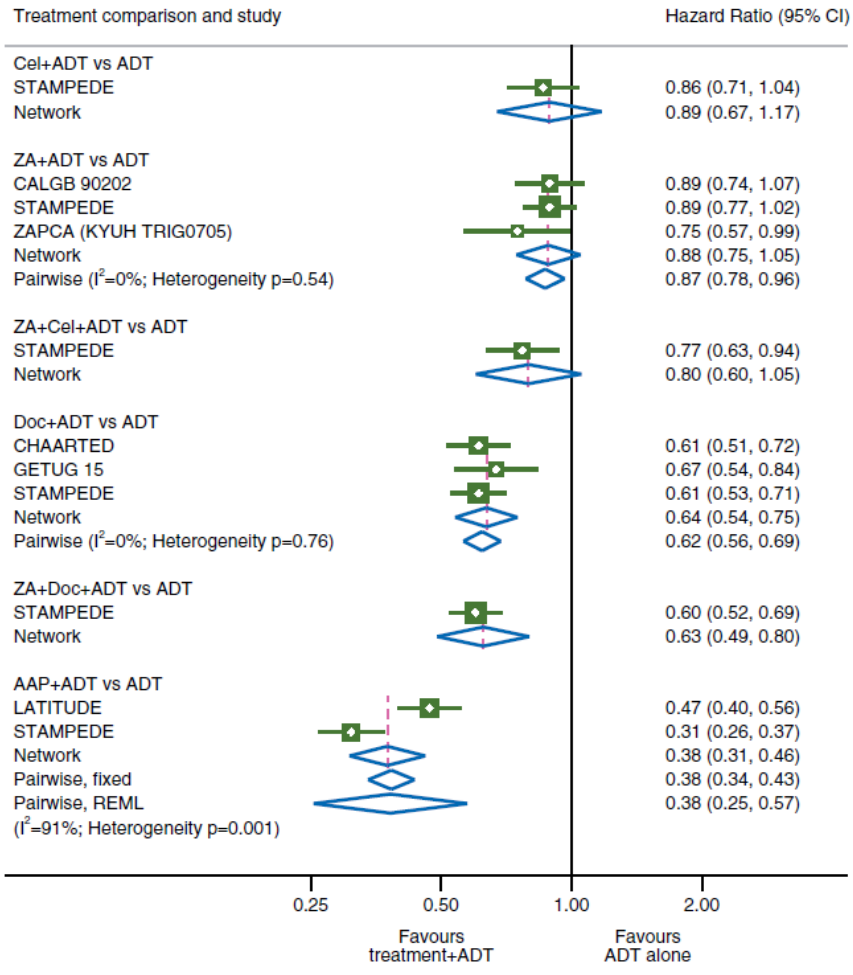
	AAP	Doc	ZA + Doc	ZA + Cel	ZA	Cel	ADT alone
Best	94.2	0.7	1.3	3.8	0.0	0.0	0.0
Second best	5.3	34.9	25.5	33.0	0.3	1.0	0.0
Third best	0.4	36.8	30.3	27.0	2.4	3.1	0.0
Fourth best	0.1	23.6	30.8	23.9	12.2	9.3	0.1
Fifth best	0.0	3.8	9.3	9.3	48.7	26.0	2.9
Sixth best	0.0	0.2	2.6	2.5	31.3	33.6	29.8
Worst	0.0	0.0	0.2	0.5	5.1	27.0	67.2
SUCRA	1.0	0.7	0.6	0.6	0.3	0.2	0.1

AAP, abiraterone acetate plus prednisolone/prednisone; ADT, androgen-deprivation therapy; Cel, celecoxib; Doc, docetaxel; SUCRA, surface under the cumulative rank; ZA, zoledronic acid.

- Failure-free survival

There was an FFS benefit associated with adding ADT to each of AAP (HR 0.38 95% CI 0.31–0.46), Doc (HR 0.64 95% CI 0.54–0.75) and ZAþDoc (HR 0.63 95% CI 0.49–0.80) compared with ADT alone. No statistically significant benefit was seen with the addition of Cel (HR 0.89 95% CI 0.67–1.17); ZAþCel (HR 0.80 95% CI 0.60–1.05) or ZA alone (HR 0.88 95% CI 0.75–1.05). In all cases, the HR estimates obtained through the network were very similar to those obtained using a standard pairwise meta-analysis, providing confirmation that the network model is behaving as expected. There was evidence of variation or inconsistency between the effects of treatment within the individual treatment comparisons of ADT versus ADT plus AAP (I^2=91%, heterogeneity P=0.001) where there was a large variation between the size of the relative effects (but not the direction of the effect) observed between the two included trial comparisons. However, there was no evidence of variation or inconsistency between the effects of treatment within the remaining treatment comparisons, and all of the estimates from the network analysis were in keeping with those obtained in the previously reported pairwise meta-analyses where available (Figure 3).

Figure 3. Failure-free survival. Forest plot of network and pairwise estimates of treatment effects [all treatments compared with androgendeprivation therapy (ADT) alone]. AAP, abiraterone acetate plus prednisolone/prednisone; CI, confidence interval; Cel, celecoxib; Doc, docetaxel; ZA, zoledronic acid.



Therefore, we carried out a sensitivity analysis using the outcome of time to PSA failure as reported in LATITUDE to assess the robustness of our primary analysis. This analysis, whilst not changing our interpretation, did result in an HR estimate from the network analysis was

slightly more in favour of treatment (HR 0.30, 95% CI 0.27–0.34) with no evidence of variation of inconsistency (I^2=0, heterogeneity P=0.78). Based on the treatment rankings, when combined with ADT, AAP has the highest probability (100%) of being the most effective treatment in terms of FFS, whilst either Doc alone (45% probability) or in combination with ZA (52% probability) is most likely to be the second-best treatment. ADT alone has the highest probability of being the least effective treatment (73%, Table 4).

Table 4. Treatment ranking (% probability) and SUCRA values based on failure-free survival results

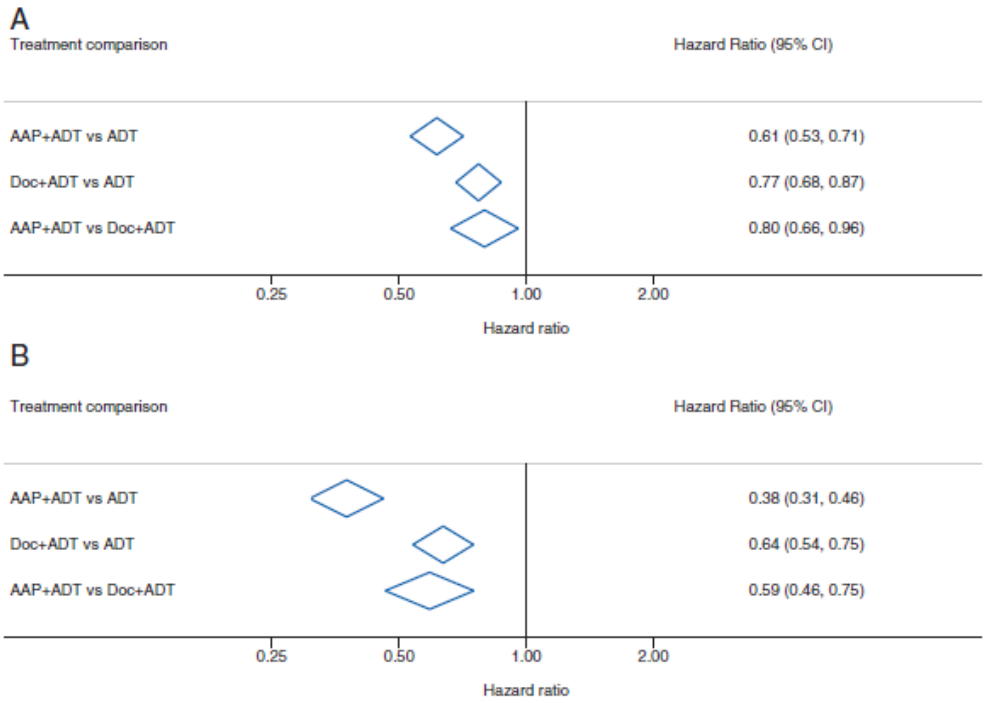
	AAP	ZA + Doc	Doc	ZA + Cel	ZA	Cel	ADT alone
Best	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Second best	0.0	52.0	45.1	2.6	0.0	0.3	0.0
Third best	0.0	41.3	47.9	9.5	0.1	1.2	0.0
Fourth best	0.0	5.7	6.7	53.3	14.7	19.1	0.5
Fifth best	0.0	1.0	0.3	21.5	42.0	31.4	3.8
Sixth best	0.0	0.0	0.0	10.4	37.6	29.1	22.9
Worst	0.0	0.0	0.0	2.7	5.6	18.9	72.8
SUCRA	1.0	0.7	0.7	0.4	0.3	0.3	0.1

AAP, abiraterone acetate plus prednisolone/prednisone; ADT, androgen-deprivation therapy; Cel, celecoxib; Doc, docetaxel; SUCRA, surface under the cumulative rank; ZA, zoledronic acid.

- Indirect comparison of the two most effective treatments

When used in combination with ADT, two treatments, AAP and Doc, emerged as being effective in terms of improving both OS and FFS relative to ADT alone, and with the greatest probabilities of being the top two most effective treatments; therefore, they were compared indirectly in a pairwise comparison. The HR estimate for the effect of ADTþAAP relative to the effect of ADT+Doc on OS is 0.80 (95% CI 0.66–0.96). Assuming a baseline OS of 60% at 3 years with ADTþDoc, this translates to an absolute survival benefit associated with AAP of 6% (95% CI 1% to 11%), that is, to 66% at 3 years (95% CI 61% to 71%). For FFS, the HR for the effect of ADT+AAP relative to ADT+Doc is 0.59 (95% CI 0.46–0.75) (Figure 4).

Figure 4. Indirect comparison of the two most effective treatment combinations (A) overall survival and (B) failure-free survival. AAP, abiraterone acetate plus prednisolone/prednisone; ADT, androgen-deprivation therapy; CI, confidence interval; Cel, celecoxib; Doc, docetaxel; ZA, zoledronic acid.



Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results support the use of either AAP or Doc alongside ADT in men with mHNPC. AAP appears to be themost effective treatment, but it is not clear to what extent and whether this is due to a true increased benefit with AAP or to the variable features of the individual trials. To fully account for patient variability across trials, changes in prognosis or treatment effects over time, and the potential impact of treatment on progression, a network meta-analysis based on individual participant data is currently in development.

Marchioni M et al., 2020 [15].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with mHSPC

Intervention/ Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 13

Charakteristika der Population:

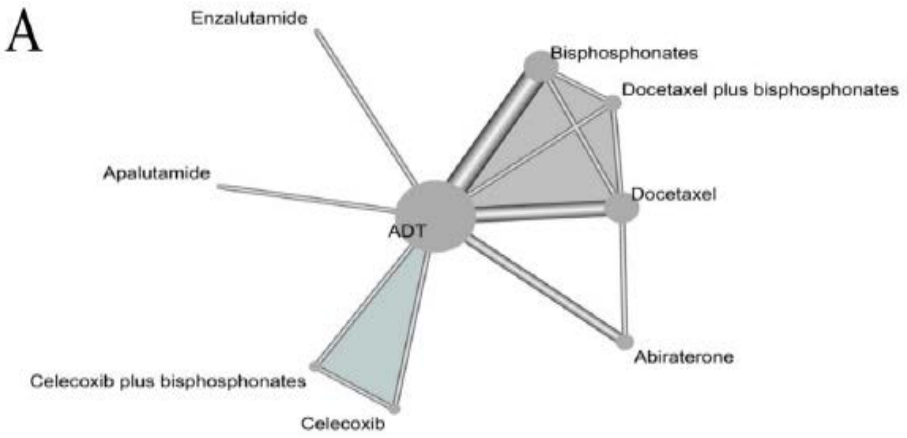
Supplementary Table 1 – Main characteristics of included studies

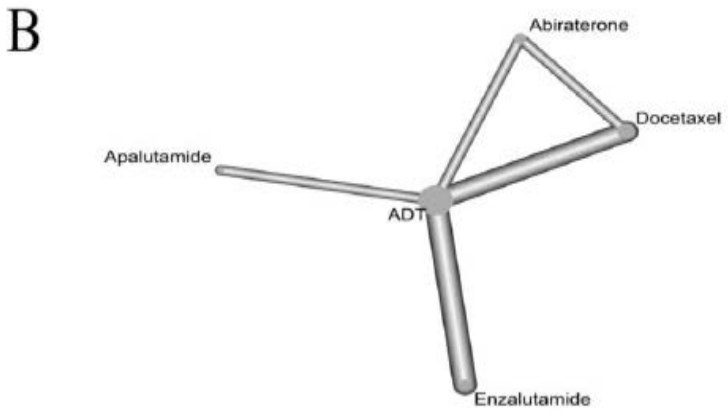
Study	First author (publication year)	Years enrollment	Type of study	Treatment comparison	Primary endpoint	Number of patients
STAMPEDE (Arm G)	James et al. (2017)	2011 - 2014	Open label	ADT+ AA vs. ADT	OS	502 vs. 500
STAMPEDE (Arm B) (Arm C) (Arm E)	James et al (2016)	2005 - 2013	Open label	ADT + ZA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

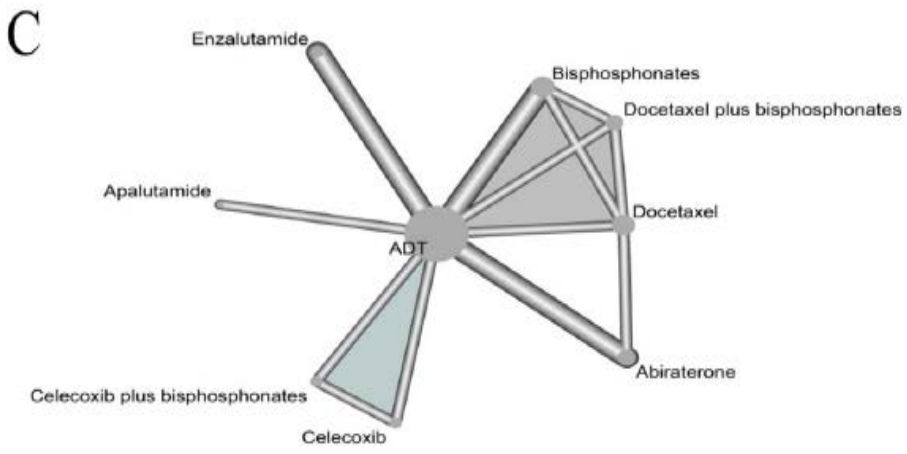
ADT: Androgen deprivation therapy; AA: Abiraterone Acetate; ZA: Zoledronic Acid; DOC: Docetaxel; ENZA: Enzalutamide; APA: Apalutamide; SC: Sodium Clodronate; OS: Overall Survival; FFS: Failure free survival; rPFS: radiographic progression-free survival; SREFS: Skeletal related events-free survival; BPFS: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

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

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

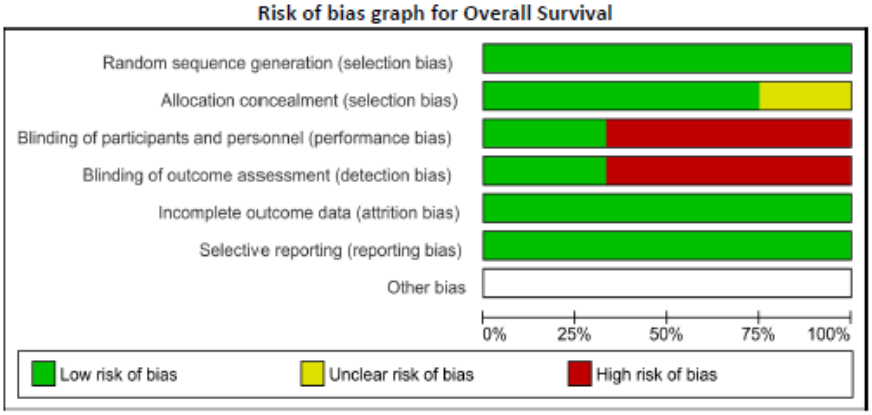




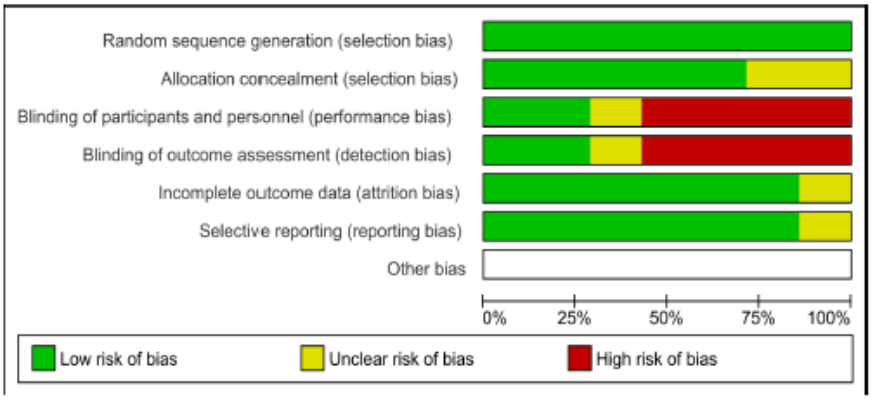


Qualität der Studien:

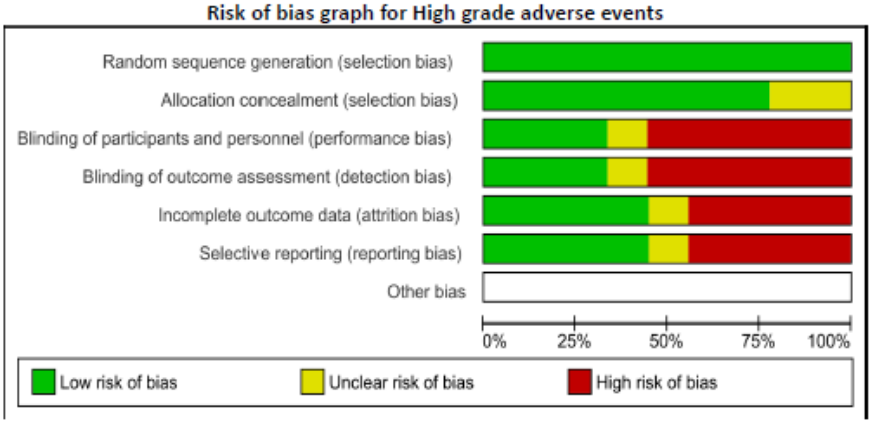
Risk of bias graph for Overall Survival

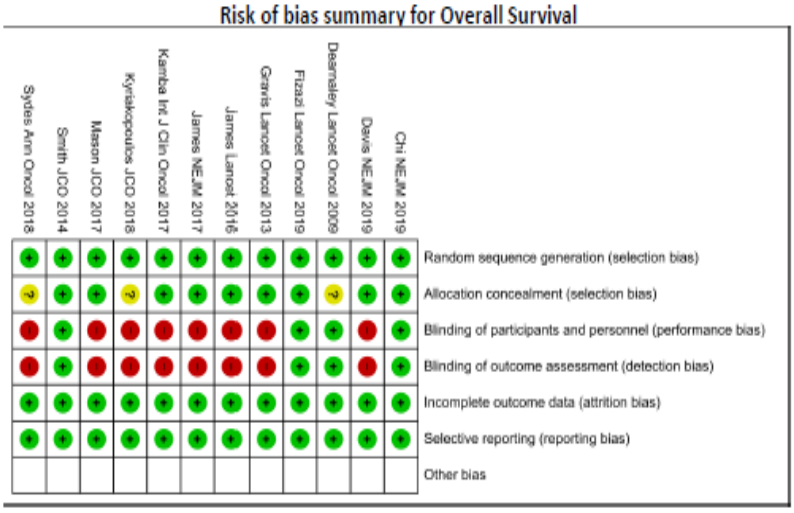


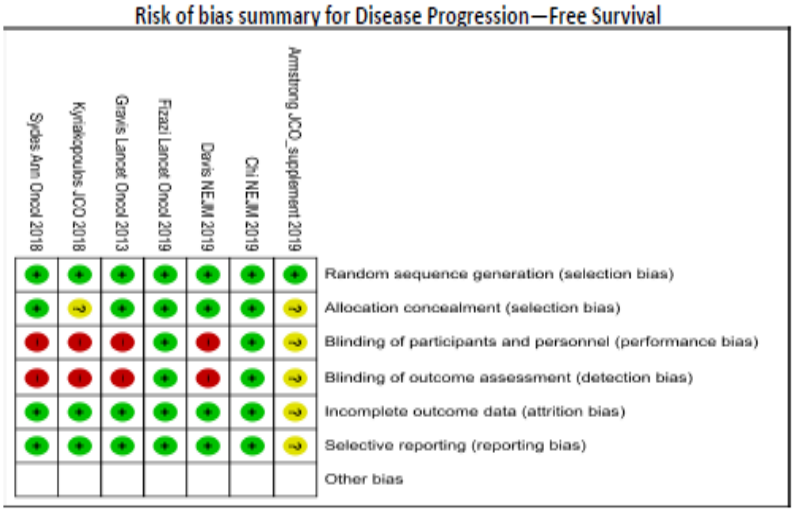
Risk of bias graph for Progression—Free Survival

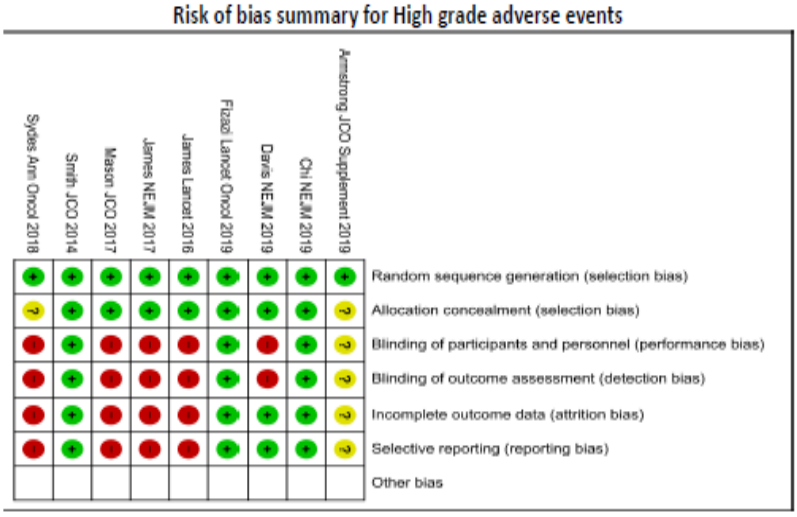


Risk of bias graph for High grade adverse events









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

Studienergebnisse:

- Survival

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

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

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

	Hazard ratios [95%CI] derived from meta-analysis of direct evidences							
Abiraterone	.	.	1.13 [0.77; 1.66]	.	.	.	.	**0.64 [0.56; 0.73]**
0.98 [0.72; 1.33]	**Apalutamide**	.	.	.	.	.	.	**0.67 [0.51; 0.89]**
0.98 [0.74; 1.30]	1.00 [0.69; 1.46]	**Enzalutamide**	.	.	.	.	.	**0.67 [0.52; 0.86]**
0.89 [0.76; 1.05]	0.90 [0.67; 1.22]	0.90 [0.69; 1.19]	**Docetaxel**	0.82 [0.67; 1.00]	0.96 [0.78; 1.18]	.	.	**0.77 [0.68; 0.87]**
0.76 [0.64; 0.90]	0.77 [0.57; 1.04]	0.77 [0.59; 1.02]	**0.85 [0.74; 0.99]**	**Bisphosphonates**	1.18 [0.97; 1.43]	.	.	**0.87 [0.77; 0.98]**
0.86 [0.70; 1.06]	0.87 [0.63; 1.21]	0.87 [0.65; 1.18]	0.97 [0.81; 1.16]	1.13 [0.95; 1.35]	**Docetaxel plus bisphosphonates**	.	.	**0.79 [0.66; 0.95]**
0.70 [0.54; 0.91]	0.71 [0.50; 1.02]	0.71 [0.51; 1.00]	0.79 [0.61; 1.02]	0.92 [0.72; 1.19]	0.82 [0.62; 1.08]	**Celecoxib**	1.21 [0.93; 1.57]	0.94 [0.75; 1.18]
0.84 [0.65; 1.10]	0.86 [0.60; 1.23]	0.86 [0.61; 1.21]	0.95 [0.73; 1.23]	1.11 [0.86; 1.44]	0.98 [0.74; 1.31]	1.21 [0.93; 1.57]	**Celecoxib plus bisphosphonates**	**0.78 [0.62; 0.98]**
0.66 [0.58; 0.75]	**0.67 [0.51; 0.89]**	**0.67 [0.52; 0.86]**	**0.74 [0.66; 0.83]**	**0.87 [0.77; 0.97]**	**0.77 [0.65; 0.91]**	0.94 [0.75; 1.18]	**0.78 [0.62; 0.98]**	**ADT**
Hazard ratios [95%CI] derived from network meta-analysis (direct and indirect evidences)								

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

The model failed to show heterogeneity (within design I^2=0%, t2=0, p= 0.664) and inconsistency (between design p= 0.380). The GRADE quality of all direct comparisons was high but it was downgraded to intermediate and low in most cases for the NMA evidence. No statistically significant difference was found between estimates (all p >0.05, supplementary material 4, https://www.jurology.com)

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

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

- Progression-Free.

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

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

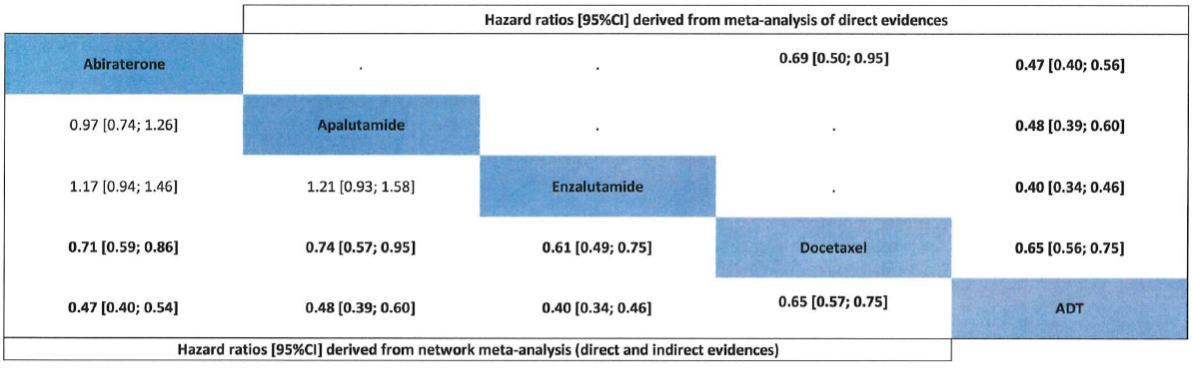


Figure 4. Head-to-head comparison of each treatment shows HR and 95% CI of disease progression risk. Read comparisons from left to right, ie abiraterone vs ADT comparison from direct comparison meta-analysis in RCTs shows HR 0.47 (95% CI 0.40–0.56) in favor of abiraterone. Lower left, network meta-analysis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

The model also failed to show heterogeneity (within design I^2=0%, t2=0 and p=0.774) and inconsistency (between design p= 0.804). The GRADE quality of all direct comparisons was high but it was downgraded to intermediate and low in most cases for the NMA evidence. No

statistically significant difference was found between estimates (all p >0.05, supplementary material 5, https://www.jurology.com).

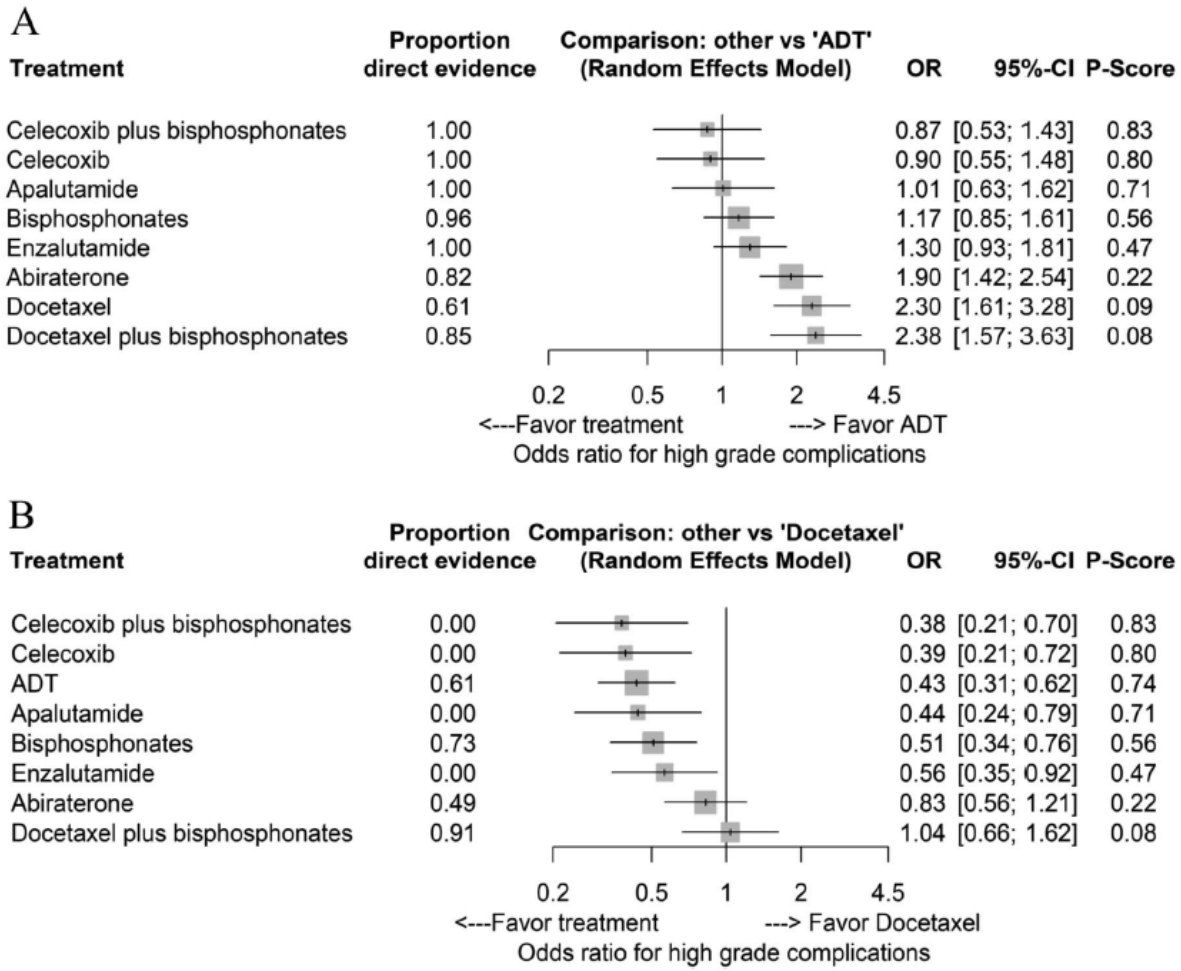
Supplementary material 5 – Quality of evidences comparing treatment on respect to the disease progression according to the GRADE working Group approach.

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

- Adverse Events

  The pooled effect revealed a higher AE rate in patients treated with abiraterone (OR 1.90, 95% CI 1.42-2.54), docetaxel alone (OR 2.30, 95% CI 1.61-3.28) or in combination with bisphosphonates (OR 2.38, 95% CI 1.57-3.63, fig. 5, A). The NMA head-to-head comparison showed a higher AE rate for abiraterone and docetaxel compared to apalutamide or enzalutamide (fig. 5, B, and fig 6). However, the model showed high within design heterogeneity (I^2=66.9%, t2=0.042 and p=0.009).

Figure 5. Forest plot of OR(95%CI) of high grade adverse events of each compound vs ADTalone (A) orADTcombined with docetaxel (B). Within design heterogeneity I2=66.9%, t2=0.042 and p=0.009. Between design test for inconsistency showed low risk of inconsistency (p=0.161).



	Hazard ratios [95%CI] derived from meta-analysis of direct evidences							
Abiraterone	.	.	0.93 [0.54; 1.60]	.	.	.	.	**1.82 [1.32; 2.50]**
1.88 [1.08; 3.27]	**Apalutamide**	.	.	.	.	.	.	1.01 [0.63; 1.62]
1.46 [0.94; 2.28]	0.78 [0.44; 1.39]	**Enzalutamide**	.	.	.	.	.	1.30 [0.93; 1.81]
0.83 [0.56; 1.21]	**0.44 [0.24; 0.79]**	**0.56 [0.35; 0.92]**	**Docetaxel**	**2.29 [1.44; 3.66]**	1.01 [0.63; 1.61]	.	.	**2.28 [1.45; 3.59]**
1.63 [1.08; 2.46]	0.87 [0.49; 1.53]	1.11 [0.70; 1.77]	**1.97 [1.32; 2.94]**	**Bisphosphonates**	0.44 [0.28; 0.70]	.	.	1.19 [0.86; 1.66]
0.80 [0.49; 1.29]	**0.42 [0.23; 0.80]**	**0.54 [0.32; 0.93]**	0.96 [0.62; 1.51]	**0.49 [0.32; 0.76]**	**Docetaxel plus bisphosphonates**	.	.	**2.26 [1.44; 3.56]**
2.11 [1.19; 3.76]	1.12 [0.57; 2.23]	1.44 [0.79; 2.63]	**2.56 [1.39; 4.71]**	1.30 [0.72; 2.35]	**2.65 [1.38; 5.09]**	**Celecoxib**	1.03 [0.61; 1.75]	0.90 [0.55; 1.48]
2.18 [1.22; 3.88]	1.16 [0.58; 2.30]	1.49 [0.82; 2.71]	**2.64 [1.43; 4.87]**	1.34 [0.74; 2.43]	**2.74 [1.43; 5.25]**	1.03 [0.61; 1.75]	**Celecoxib plus bisphosphonates**	0.87 [0.53; 1.43]
1.90 [1.42; 2.54]	1.01 [0.63; 1.62]	1.30 [0.93; 1.81]	**2.30 [1.61; 3.28]**	1.17 [0.85; 1.61]	**2.38 [1.57; 3.63]**	0.90 [0.55; 1.48]	0.87 [0.53; 1.43]	**ADT**
Hazard ratios [95%CI] derived from network meta-analysis (direct and indirect evidences)								

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

Conversely, tests for between design inconsistency showed a low risk of inconsistency (p= 0.161). The GRADE quality of all direct comparisons was intermediate, although it was downgraded to low in most cases for the NMA evidence. No statistically significant difference was found between estimates (all p >0.05, supplementary material 6, Moreover, sensitivity analysis was performed after excluding the STAMPEDE trial due to the limited information on AEs reported only in patients with metastasis. Our results showed no statistically

significant differences in AE rates when comparing ADT to apalutamide (OR 1.01, 95% CI 0.48-2.13), enzalutamide (OR 1.29, 95% CI 0.76-2.19) and bisphosphonates (OR 1.46, 95% CI 0.77-2.74). Similarly on sensitivity analysis abiraterone demonstrated no statistically significant higher AE rate compared to ADT (OR 1.84, 95% CI 0.87-3.87).

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Zhu J & Wu S, 2019 [29].

Risk of hypertension in Cancer patients treated with Abiraterone: a meta-analysis

Fragestellung

Hypertension is one of the major side effects associated with abiraterone in the treatment of advanced prostate cancer. The specific contribution of abiraterone to hypertension has not been defined. We performed a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials to determine its overall risk.

Methodik

Population:

- patients with advanced prostate cancer

Intervention/ Komparator:

- combination of abiraterone with prednisone

Endpunkte:

- Hypertension was recorded according to versions III of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of National Cancer Institute
- We have included the incidence of hypertension of grade I and above for our analysis.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases including Pubmed (up to July 2018) and Google scholar (up to July 2018)

Qualitätsbewertung der Studien:

- 5-item Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five studies including 5445 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of clinical trials and patients included in the meta-analysis

Trial name	Design	Total enrollment number	Intervention	Control	Study quality
James et al., 2017 [7]	Open label-phase III	1917	Abiraterone prednisone 5 mg qd ADT	ADT alone	4
Fizazi et al., 2017[13]	Double-blind phase III	1199	Abiraterone Prednisone 5 mg qd ADT	ADT + placebo	5
Ryan et al., 2015 [9]	Double-blind phase III	1088	Abiraterone Prednisone 5 mg bid	Placebo Prednisone 5 mg bid	5
Taplin et al., 2014 [14]	Open label phase II	56	Abiraterone Prednisone 5 mg qd ADT	ADT alone	3
Fizazi et al., 2012 [6]	Double-blind phase III	1185	Abiraterone Prednisone 5 mg bid	Placebo Prednisone 5 mg bid	5

Abbreviations: ADT androgen deprivation therapy. qd, once a day; bid, twice a day

Qualität der Studien:

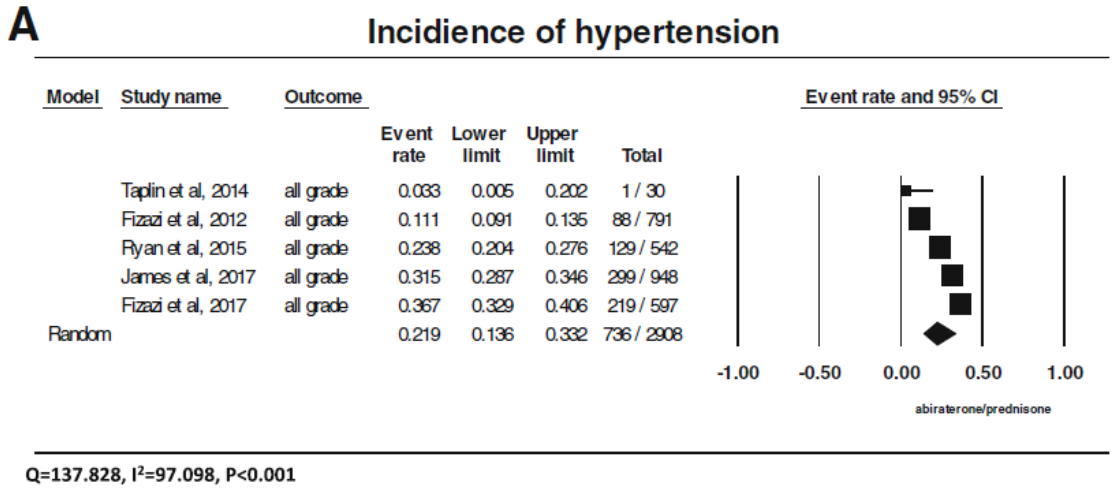
Siehe oben

Studienergebnisse:

Among patients receiving abiraterone, the overall incidences of all grade and high grade (grade 3 and 4) were 21.9% (95% CI: 13.6–33.2%) and 10.2% % (95% CI: 6.9–11.6%). Abiraterone was associated with a significantly increased risk of hypertension of all grade with a relative risk of 1.80 (95% CI: 1.47–2.19%, $p < 0.001$) and high grade with a relative risk of 2.11 (95%CI: 1.66–2.68%, $p < 0.001$) in comparison with controls.

The risk of hypertension may be affected by concurrent use of prednisone with 5mg daily is associated with higher incidence than that of prednisone 5 mg twice daily (32.4% vs 16.5%).

Fig. 2 Annotated forest plot for meta-analysis of the incidence of hypertension in cancer patients who received abiraterone. The summary incidences of all-grade (a) and high-grade (b) hypertension are calculated using a random-effects model. The incidences and 95% confidence intervals for each study and the final combined result are displayed numerically on the left and graphically as a forest plot on the right.



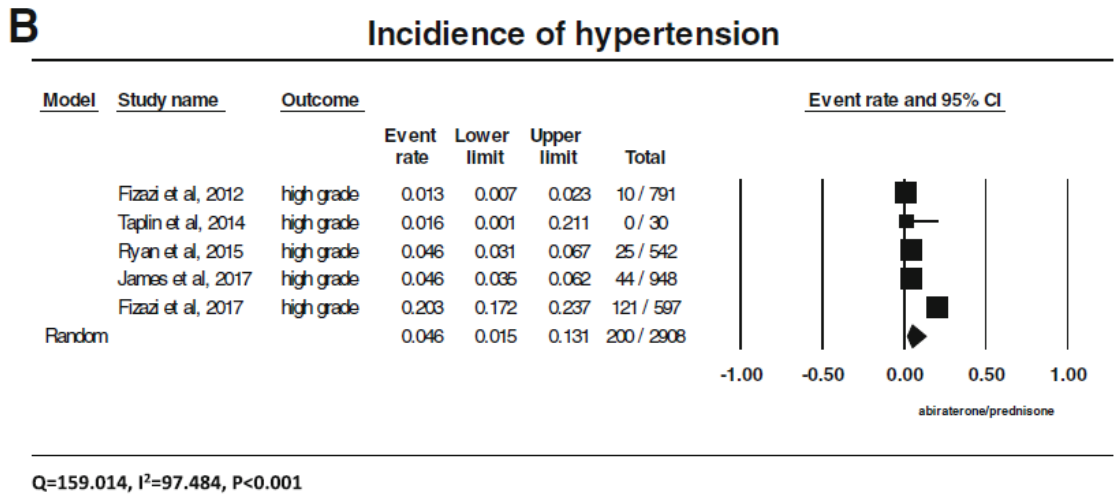
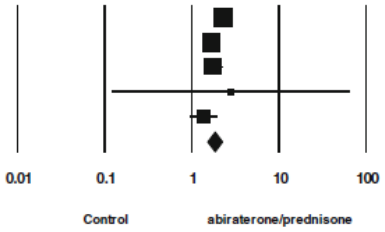


Fig. 3 Relative risk of hypertension associated with abiraterone versus control. The summary relative risks (RR) of all-grade (a) and high-grade (b) hypertension were calculated using the random-effects model.

A

Risk of hypertension

Model	Studyname	Outcome	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Intervention	Control
	James et al, 2017	all grade	2.311	1.922	2.780	0.000	299 / 948	131 / 960
	Fizazi et al, 2017	all grade	1.660	1.382	1.994	0.000	219 / 597	133 / 602
	Ryan et al, 2015	all grade	1.737	1.339	2.252	0.000	129 / 542	74 / 540
	Taplin et al, 2014	all grade	2.806	0.119	66.170	0.522	1 / 30	0 / 28
	Fizazi et al, 2012	all grade	1.370	0.931	2.015	0.110	88 / 791	32 / 394
Random			1.800	1.475	2.197	0.000	736 / 2908	370 / 2524

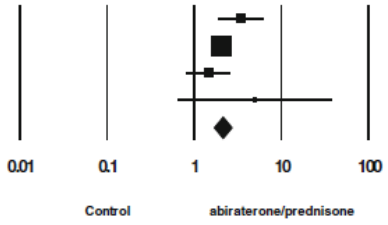


heterogeneity test: $Q=9.531$, $I^2=58.03$, $P=0.049$

B

Risk of hypertension

Model	Studyname	Outcome	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Intervention	Control
	James et al, 2017	high grade	3.427	1.858	6.322	0.000	44 / 948	13 / 960
	Fizazi et al, 2017	high grade	2.034	1.525	2.712	0.000	121 / 597	60 / 602
	Ryan et al, 2015	high grade	1.465	0.800	2.682	0.216	25 / 542	17 / 540
	Fizazi et al, 2012	high grade	4.981	0.640	38.772	0.125	10 / 791	1 / 394
Fixed			2.117	1.669	2.685	0.000	200 / 2878	91 / 2496



heterogeneity test: $Q=4.546$, $I^2=34.013$, $P=0.208$

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study has demonstrated that the combination of abiraterone with prednisone is associated with significantly increased risk of all-grade and high-grade hypertension in prostate cancer patients. The risk may vary with the dose of prednisone. It is important for physicians and patients to recognize the risk of all-grade hypertension, but also to appreciate the risk of serious hypertension. Early detection and effective management may allow safe use of abiraterone, reducing cardiovascular risk and treatment interruption/discontinuation and improving the overall outcome of these patients.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2019 [12].

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 5.1 2019, (18.10.2019): AWMF Registernummer: 043/022OL

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [11].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Stand: 01.04.2018, gültig bis 30.04.2021
- In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden. Folgende Kategorien der Kennzeichnung werden verwendet:

geprüft 2018 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde bei der Erstellung der Leitlinie oder bei einer der anschließenden Aktualisierungen (2011, 2014, 2016) erstellt oder modifiziert. Die Gültigkeit der Empfehlung bzw. des Statements wurde während der Aktualisierung 2018 geprüft und mittels Abstimmung erneut konsentiert.

spezifiziert 2018 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2018 in Detailaspekten angepasst, die Aussage jedoch nicht verändert.

modifiziert 2018 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2018 in Teilen oder gänzlich aufgrund neuer Evidenz geändert.

neu 2018 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2018 neu erstellt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche zur 4. Aktualisierung 2018: Zu allen Fragestellungen erfolgte eine spezifische systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und den Datenbanken der Cochrane Library (Methodikeranmerkung: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben). Es wurden außerdem Studien berücksichtigt, die in Referenzlisten bekannter Studien oder durch Hinweise aus der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

LoE/GoR

- Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde das in Tabelle 2 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet.

Tabelle 2: 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

- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Der Begriff „Expertenkonses" ersetzt den in den bisherigen Versionen der Leitlinie genutzten Begriff „Good Clinical Practice" (GCP).

Empfehlungen zur Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms

Hintergrundinformationen:

Zum Thema Androgendeprivation beim metastasierten, rezidivierten und progredienten Prostatakarzinom liegt eine evidenzbasierte Leitlinie der ASCO vor, die auf einer systematischen Literaturrecherche beruht und eine explizite Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung herstellt [36]. Diese Publikation bildet teilweise die Evidenzgrundlage dieses Kapitels. Die Literaturrecherche für die ASCO-Leitlinien endete im März 2006. Für den Zeitraum von März 2006 bis Oktober 2008 wurde eine Updaterecherche durchgeführt und es wurden relevante Publikationen in einer Evidenztabelle (siehe Evidenzta-bellen zur Leitlinie) hinzugefügt.

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf dem Boden der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem PCa nicht sicher von der bei Patienten mit metastasiertem PCa differenzieren. Außerdem existiert kein Nachweis dafür, dass sich hormonnaive Patienten in lokalisierten Tumorstadien bezüglich des Ansprechens auf eine AD an-ders verhalten als solche mit metastasiertem PCa. Demzufolge wurden sowohl in der methodisch guten Metaanalyse von Wilt 2001 als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [36, 695] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen.

7.17	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Level of Evidence 1+	Die Möglichkeiten der kombinierten Hormon-Therapie mit Docetaxel oder mit Abira-teron (plus Prednison / Prednisolon) haben die Erstlinienbehandlung des meta-sta-sierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert.	
	Literatur: [736-740]	
	Gesamtabstimmung: 88 %	

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Bestandteil der Aufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein: · der palliative Charakter der Therapie; · Einfluss auf die Lebensqualität; · die unerwünschten Wirkungen.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [686-688, 691, 692]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormon-sensitiven Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemo-therapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirate-ron (plus Prednison / Prednisolon) empfohlen werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [736-740]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Hintergrundinformationen:

Zu Statement 7.17 Zur Behandlung des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms wurde bis-lang eine Androgendeprivation empfohlen, und erst im kastrationsresistenten Stadium. eine Chemotherapie. Docetaxel, das in der Kastrationsresistenz verbesserte Überle-bensraten zeigt, wurde nun erstmals auch als Kombinationstherapie mit gleichzeitiger Androgendeprivation im hormonsensitiven Stadium geprüft. Zwei neue Studien, CHAARTED [737] und STAMPEDE [738], zeigten einen bedeutsamen Überlebensvorteil (siehe Tabelle 14) bei früher Chemotherapie ab Beginn der Androgendeprivation bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs. Diese Ergebnisse le-gen nahe, die Indikation zur Chemotherapie bei Männern in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1), anders als bislang Standard, bereits in der hormonsensitiven Situation be-gleitend zur Androgendeprivation zu stellen (Docetaxel ist zugelassen für hormonre-fraktäres metastasiertes Prostatakarzinom). Eine alternative Option stellt die Kombina-tionstherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) dar. In zwei Studien, LATITUDE [739] und STAMPEDE [740] wurde ebenfalls ein Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Androgendeprivation bei Patienten mit metastasiertem, hormon-sensitivem Prostatakarzinom gezeigt. Es wird darauf hingewiesen, dass es sich derzeit (Stand: Juni 2017) um eine Off-Label-Therapie handelt.

Zu Empfehlung 7.18 Die Empfehlung zur Aufklärung steht vor dem Hintergrund der informierten Entschei-dung, wie sie guter klinischer Praxis sowie den Anforderungen des Patientenrechte-Gesetzes entspricht. Patienten sollen gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt die schwierige Frage der Risikoabwägung entscheiden. Die in Tabelle 14 und Tabelle 16 (siehe Kapitel 7.6) aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen von Hor-montherapie und ggf. kombinierter Chemotherapie sollen dem Patienten vermittelt werden.

Zu Empfehlung 7.19 Zur Einschätzung der Effektivität einer Kombinationstherapie von Docetaxel und And-rogendeprivation wurden drei methodisch hochwertige randomisierte klinische Studien sowie eine methodisch hochwertige Metaanalyse [745] identifiziert. In zwei von drei Studien, die eine Kombinationstherapie von Docetaxel mit gleichzeitiger Androgende-privation untersuchten, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberle-bens um 15 bzw. 13,6 Monate (60 vs. 45 bzw. 57,6 vs. 44 Monate; 2.962 bzw. 790 Patienten) [737, 738], die Unterschiede der Ergebnisse einer dritten Studie (62,1 vs. 48,6 Monate; 385 Patienten) waren statistisch nicht signifikant [736]. Das progressionsfreie Überleben bzw. Überleben ohne Therapieversagen war in allen drei Studien durch die Kombinationstherapie signifikant verlängert (Progression: um 10 bzw. 8,5 Monate, Therapieversagen: um 17 Monate). Zwei von drei Studien (CHAARTED und GETUG) führten eine Subgruppenanalyse für Patienten mit hoher Tumorlast durch (in beiden Stu-dien definiert als ‘visceral metastases or ≥4 bone lesions with ≥ 1 beyond vertebral bo-dies and pelvis‘, bei GETUG nur als post-hoc Analyse) und finden deutlich bessere Er-gebnisse für diese Subgruppe. Die Studie mit der größten Population (STAMPEDE) nimmt diese Subgruppenauswertung nicht vor und kommt dennoch zu einem signifikanten Ergebnis für die Gesamtgruppe. Die Leitliniengruppe adressiert diese Sub-gruppe in der Empfehlung daher nicht explizit, spricht aber eine abgeschwächte Empfehlung (sollte) aus. In keiner der drei Studien wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich symptomatischen gegenüber asymptomatischen Patienten durchgeführt. Aufgrund der restriktiven Einschlusskriterien der Studien und prognostisch günstigen Faktoren wie einem medianen Alter von 63,5-65 Jahren und den in allen Studien beobachteten ver-mehrten Grad 3-5 Toxizitäten im jeweiligen Docetaxel-Arm wird die Empfehlung für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit ECOG-Werten von 0 oder 1 ausgesprochen.

Tabelle 14: Ergebnisse der RCT zur kombinierten Hormon-Chemotherapie

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

Zur Kombinationstherapie von Abirateron und Androgendeprivation liegen Daten aus zwei methodisch hochwertigen randomisierten klinischen Studien vor [739, 740]. Wäh-rend in der STAMPEDE-Studie – ähnlich wie bereits im Docetaxel-Arm –auch im Abirate-ron-Arm kein Unterschied in der Gruppe der metastasierten Patienten bezüglich der Metastasenlast gemacht wurde, durften in die LATITUDE-Studie ausschließlich Patienten mit hohem Risikoprofil bei neu diagnostizierter Erkrankung eingeschlossen werden (mindestens zwei von drei Risikofaktoren: Gleason Score von 8 oder höher, mindestens drei Knochenmetastasen, viszerale Metastasen). Zum Gesamtüberleben werden sehr ähnliche, statistisch signifikante hazard ratios von 0,62 (95% KI 0,51-0,76) und 0,63 (95% KI 0,52-0,76), jeweils für die gesamte Studienpopulation, berichtet. Stärker ausge-prägt waren die Unterschiede zwischen den Therapie- und Placebo-Gruppen hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies Überleben bzw. failure-free survival mit Differenzen von 13,9 bzw. 18,2 Monaten. Die Raten an Nebenwirkungen waren dagegen zumeist höher in den Kombinationstherapie-Gruppen verglichen mit alleiniger Androgendeprivation (siehe Tabelle 15). Während die STAMPEDE-Studie nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) umfasst, durften in die LATITUDE-Studie auch Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen werden (Anteil an der Studienpopulation unklar). Da die Nachbeobachtungszeit jedoch kürzer war als in der STAMPEDE-Studie, die Therapie aber wiederum über mehrere Jahre gegeben wird und die kumulative Toxizität nicht abzuschätzen ist, spricht die Leitliniengruppe auch für die Kombinationstherapie mit Abirateron nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand eine „sollte“-Empfehlung aus.

Tabelle 15: Ergebnisse der RCT zur Kombinationstherapie mit Abirateron

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

Da die Therapie mit Abirateron in den vorliegenden Studien langfristig (bis zum Progress) gegeben wurde und es sich im Vergleich zu Docetaxel um ein patentgeschütztes Medikament handelt, sind die wirtschaftlichen Folgen eines breiten Einsatzes in dieser Indikation bislang noch nicht abzusehen.

Für beide Varianten der Kombinationstherapie herrscht Unsicherheit in der Frage, welche Wirksamkeit eine spätere Sequenztherapie im kastrationsresistenten Stadium hat.

7.20	Konsensbasiertes Statement / Empfehlung	neu 2018
EK	Derzeit ist unklar, welche Patientengruppen von welcher Kombinationstherapie den größeren Nutzen haben.	
EK	Die Therapieentscheidung soll abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	a. Entscheidet sich der Patient für eine kombinierte Behandlung aus Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Docetaxelgabe innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Es sollen 6 Zyklen alle drei Wochen in einer Dosierung von 75mg/m² gegeben werden.	
A	b. Entscheidet sich der Patient 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.	
A	c. Gründe für einen Abbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: a: [36, 686, 687, 692] b: [739, 740]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Hintergrundinformationen:

Zu Empfehlung 7.20. Zu den Vorteilen der einen oder der anderen Variante der Kombinationstherapie für spezifische Patientengruppen kann derzeit noch keine Aussage getroffen werden. In der mehrarmigen STAMPEDE-Studie gab es zwar einen Docetaxel- und einen Abirate-ron-Arm, und es wurde ein stärkerer Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen unter Abirateron als unter Docetaxel berichtet, jedoch nicht im direkten Vergleich. Einerseits wurde in den Studien ein günstigeres Nebenwirkungsprofil von Abirateron beobachtet, andererseits ist die Therapiedauer länger und für Risikopatienten ist die ebenfalls langfristige Gabe von Glucocorticoiden zu bedenken. Daher soll die Wahl der Therapie bei entsprechender Indikation unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen, möglicher Nebenwirkungen sowie dem bestehenden individuellen Komorbiditäts-profil getroffen werden.

Zu Empfehlung 7.21. Die Dosierungsempfehlung 75 mg/m2 alle drei Wochen in sechs Zyklen für die Docetaxelgabe als Kombinationstherapie entspricht der Dosierung und vorranging eingesetzten Frequenz in den RCT zu dieser Fragestellung [737, 738]. Eine Medikation mit 50 mg/m2 alle zwei Wochen wurde in den prospektiven Studien nicht untersucht und wird deshalb nicht empfohlen. Dem längsten Zeitraum in den Evidenz-liefernden Studien entsprechend wird der Beginn der Chemotherapie spätestens 4 Monate nach Beginn der Androgendeprivation empfohlen.

Dem Behandlungsschema der Studien [739, 740] entsprechend soll die Gabe von Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) innerhalb der ersten 3 Monate ab Beginn der Androgendeprivation in der entsprechenden Dosierung von 1000 mg/Tag (plus Prednison oder Prednisolon 5 mg/Tag, entsprechend der Dosierung in den RCT) beginnen. Die Therapiedauer ist langfristig angesetzt, jedoch gemäß guter klinischer Praxis bei Krankheitsprogress oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen abzubrechen o-der zu modifizieren.

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	
0	b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.	
0	c. Die medikamentöse Androgendeprivation kann als Monotherapie oder als maximale Androgenblockade erfolgen.	
B	d. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.	
0	e. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence a-c: 1++ d-e: 1(+)	Literatur: [686-688, 691, 692] Literatur: [36, 686, 687, 692] Literatur: [94, 99, 173, 741] d.und e. Literatur: [742-744]	
	Gesamtabstimmung:100 %	

Hintergrundinformationen:

Zu Empfehlung 7.22

a) Eine sofortige hormonablative Therapie ist mit einer Verlängerung des progressi-onsfreien Überlebens verbunden [692]. Wie im Kapitel 6.7 „Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting“ beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom ausgeführt, sind die Ergebnisse jedoch im nichtmetastasierten und ebenso im metasta-sierten Stadium für das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Aufgrund der guten An-sprechraten und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im symptomatischen metastasierten Stadium wird jedoch eine starke Empfehlung zur soforti-gen hormonablativen Therapie ausgesprochen. Die kausale Therapie ist einer symptomatischen Behandlung eindeutig vorzuziehen. Neben einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitig eingeleitete Androgendeprivation Komplikationen infolge einer Progression der Grunderkrankung (z. B. durch eine pathologische Fraktur) reduziert [695].

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf dem Boden der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom nicht sicher von der bei Patienten mit metastasiertem PCa differenzieren. Außerdem existiert kein Nachweis dafür, dass sich hormonnaive Patienten in lokalisierten Tumorstadien bezüg-lich des Ansprechens auf eine AD anders verhalten als solche mit metastasiertem PCa. Demzufolge wurden sowohl in der methodisch guten Metaanalyse von Wilt 2001[692] als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [36, 695] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen.

b) Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige hor-monablative Therapie beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten kontrollierten Studien wirksam zur AD eingesetzt wurden. Der systematische Review von Wilt 2001 [692] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [697] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [686] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [687] ebenfalls LHRH-Agonisten oder Orchiekto-mie. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie durch LHRH-Agonisten abgeleitet. Von den GnRH-Antago-nisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzi-nom zugelassen. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analogatherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [36].

c) Die PCTCG-Metaanalyse [741] mit überwiegend metastasierten Patienten weist ei-nen nicht signifikanten etwa zweiprozentigen Vorteil im Fünf-Jahres-Überleben für Patienten mit maximaler Androgenblockade nach. Eine Subgruppenanalyse der ma-ximalen Androgenblockade mit Nilutamid oder Flutamid ergibt einen signifikanten Fünf-Jahres-Überlebensvorteil zu Gunsten der maximalen Blockade von 3 %. Demgegenüber ist die kombinierte Gabe mit Cyproteronacetat signifikant schlechter als die einfache AD. Insgesamt fiel ein nichtsignifikanter Trend zu mehr Nebenwirkungen in der Gruppe der maximalen AD auf. Aufgrund des geringen Überlebensvor-teils durch die kombinierte AD bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität und erheblichen Mehrkosten kommen alle drei Quell-Leitlinien [94, 99, 173] zu dem Schluss, dass die maximale AD nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll. Die ASCO-

Leitlinie [36] empfiehlt dagegen eine Berücksichtigung der kombinierten AD (‚should be considered') und begründet dies durch einen me-thodisch von den Autoren dieser Leitlinie als kritisch zu betrachtenden indirekten Analogieschluss aus mehreren Studien [746]. Weiter verweisen die ASCO-Autoren zur Begründung auf eine methodisch schwache Studie von Akaza 2004 (Update in [747]). Die zusätzliche Toxizität von Bicalutamid in der Kombinationstherapie wird von den ASCO-Autoren als minimal bzw. vernachlässigbar klein eingeschätzt. Daraus resultiert die von den übrigen o. g. Leitlinien abweichende Formulierung.

d) Grundlage dieser Empfehlung sind zwei Metaanalysen [742, 743], die jeweils Pri-märstudien zum Vergleich von kontinuierlicher und intermittierender Androgende-privation zusammenfassen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien, inklusive der größten Studie mit mehr als eintausend Patienten [744], hatte als Einschlusskri-terium für eine Randomisierung zwischen kontinuierlicher oder intermittierender Therapie das Absinken des PSA-Wertes nach einer mehrmonatigen Induktionsphase (bis zu 7 Monate) unter 4 ng/ml. Für Patienten mit höheren Werten nach der ADT-Induktionsphase liegen nach Ansicht der Leitliniengruppe ungenügende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden ADT vor, sodass sie für diese Indikation nicht empfohlen wird.

e) In den vorliegenden, zusammengefassten Studien überwiegend moderater Qualität wurden Patienten unterschiedlicher Stadien eingeschlossen und keine entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Metaanalysen, ebenso wie die größte Studie, welche ausschließlich metastasierte Stadien einschloss, können keine eindeutige Unter- oder Überlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich Gesamt- oder Krebs-spezifischem Überleben sowie der Zeitdauer bis zum Fortschreiten der Krankheit belegen. Allerdings zeigt die Hussain-Studie einen nicht signifikanten Überlebensvorteil von median 5,8 vs. 5,1 Jahren für die kontinuierliche ADT bei deutlichen Limitationen. Auch bezüglich des Schadenspotentials durch Nebenwirkungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität ist die Datenlage unklar oder nicht ausreichend vorhanden, deshalb sollen die individuellen Voraussetzungen des Patienten besonders berücksichtigt werden. Die 2016 aktualisierte EAU-Leitlinie [748] spricht ebenfalls eine kann-Empfehlung zur intermittierenden Therapie nach entsprechender Induktionsphase bei metastasierten Patienten aus.

Referenzen:

692. Wilt, T.J., et al., Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane. Database. Syst. Rev, 2001(4): p. CD003506. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665
693. Studer, U.E., et al., Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. Eur Urol, 2014. 66(5): p. 829-838. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932338
694. Studer, U.E., et al., Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). Eur. Urol, 2008. 53(5): p. 941-949. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322
695. Loblaw, D.A., et al., American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. J. Clin. Oncol, 2004. 22(14): p. 2927-2941. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184404
696. Studer, U.E., et al., 19 which subgroups of patients with newly diagnosed to-4 no-2 mo prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent (eortc 30891) are at risk to die from prostate cancer and benefit from immediate androgen deprivation? Eur Urol Suppl, 2007. 6(2): p. 27. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905607600190
697. Byar, D.P. and D.K. Corle, Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI. Monogr, 1988(7): p. 165-170. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050535
698. Amling, C.L., et al., Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol, 2001. 165(4): p. 1146-1151. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657
699. Stephenson, A.J., et al., Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J. Clin. Oncol, 2006. 24(24): p. 3973-3978. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049
700. Freedland, S.J., et al., Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology, 2003. 61(2): p. 365-369. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949
701. Roach, M., III, et al., Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 2006. 65(4): p. 965-974. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415
702. Foster, L.S., et al., The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. J Urol, 1993. 149(5): p. 1024-1028. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341
703. Fowler, J.E., Jr., et al., Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol, 1995. 153(3 Pt 2): p. 1011-1014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783
704. Heidenreich, A., et al., EAU guidelines on prostate cancer. 2009, Arnhem: EAU.
705. Nguyen, P.L., et al., Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the
literature. Cancer, 2007. 110(7): p. 1417-1428. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553
706. Horwitz, E.M., et al., Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol, 2005. 173(3): p. 797-802. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272
707. Fitch, D.L., et al., Unification of a common biochemical failure definition for prostate cancer treated with brachytherapy or external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 66(5): p. 1430-1439. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765527
708. Buyyounouski, M.K., et al., Defining biochemical failure after radiotherapy with and without androgen deprivation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 63(5): p. 1455-1462. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169682

709. Denham, J.W., et al., Recognizing false biochemical failure calls after radiation with or without neo-adjuvant androgen deprivation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74(2): p. 404-411. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176272
710. Crook, J., et al., Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48(2): p. 355-367. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974448
711. Scardino, P.T., The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. Semin. Urol, 1983. 1(4): p. 243-252. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6399610
712. Scattoni, V., et al., Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. Eur. Urol, 2007. 52(2): p. 423-429. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397992
713. Gomez, P., et al., Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? BJU Int, 2004. 94(3): p. 299-302. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855
714. Freedland, S.J., et al., Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA, 2005. 294(4): p. 433-439. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046649
715. Jereczek-Fossa, B.A. and R. Orecchia, Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. Radiother Oncol, 2007. 84(2): p. 197-215. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532494
716. Loeb, S., et al., Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Eur. Urol, 2008. 54(1): p. 88-94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400368
717. Stephenson, A.J., et al., Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J. Clin. Oncol, 2007. 25(15): p. 2035-2041. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807
718. Wiegel, T., et al., Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys, 2009. 73(4): p. 1009-1016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539
719. Catton, C., et al., Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. Radiother Oncol, 2001. 59(1): p. 51-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295206
720. Coetzee, L.J., V. Hars, and D.F. Paulson, Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. Urology, 1996. 47(2): p. 232-235. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607240
721. Garg, M.K., et al., Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. Urology, 1998. 51(6): p. 998-1002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609639
722. Morris, M.M., et al., Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 1997. 38(4): p. 731-736. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240639
723. Zelefsky, M.J., et al., Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys, 1997. 39(2): p. 327-333. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308935
724. Heidenreich, A., et al., Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. Eur Urol, 2010. 57(3): p. 437-443. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197
725. Parekh, A., P.L. Graham, and P.L. Nguyen, Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. Semin Radiat Oncol, 2013. 23(3): p. 222-234. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763889
726. Crouzet, S., et al., Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. BJU Int, 2017. 119(6): p. 896-904. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191
727. Kanthabalan, A., et al., Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. BJU Int, 2017. 120(2): p. 246-256. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258616
728. Trock, B.J., et al., Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA, 2008. 299(23): p. 2760-2769. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003
729. Jereczek-Fossa, B.A., et al., Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74(1): p. 115-125. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004572
730. Leonardo, C., et al., Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. Int J Urol, 2009. 16(6): p. 584-586. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453762
731. Murat, F.J., et al., Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. Eur Urol, 2009. 55(3): p. 640-647. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508188
732. Bianco, F.J., Jr., et al., Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 62(2): p. 448-453. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890586
733. Heidenreich, A., et al., Die radikale Salvageprostatektomie: Therapie der lokalen Prostatarezidivs nach Strahlentherapie. Urologe A, 2008. 47(11): p. 1441-1446
734. Goluboff, E.T., et al., Safety and efficacy of exisulind for treatment of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol, 2001. 166(3): p. 882-886. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490238
735. Moul, J.W., et al., Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J. Urol, 2004. 171(3): p. 1141-1147. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767288
736. Gravis, G., et al., Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14(2): p. 149-158. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100
737. Sweeney, C.J., et al., Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373(8): p. 737-746. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877
738. James, N.D., et al., Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387(10024): p. 1163-1177. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232

739. Fizazi, K., et al., Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377(4): p. 352-360. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607
740. James, N.D., et al., Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med, 2017. 377(4): p. 338-351. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639
741. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet, 2000. 355(9214): p. 1491-1498. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170
742. Magnan, S., et al., Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol, 2015. 1(9): p. 1261-1269. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418
743. Niraula, S., L.W. Le, and I.F. Tannock, Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol, 2013. 31(16): p. 2029-2036. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216
744. Hussain, M., et al., Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368(14): p. 1314-1325. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669
745. Vale, C.L., et al., Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2016. 17(2): p. 243-256. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929
746. Klotz, L., P. Schellhammer, and K. Carroll, A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. BJU Int, 2004. 93(9): p. 1177-1182. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180600
747. Usami, M., et al., Bicalutamide 80 mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Prostate Cancer Prostatic. Dis, 2007. 10(2): p. 194-201. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17199134
748. European Association of Urology (EAU), et al., EAU guidelines on prostate cancer: 6. Disease Management. 2016, EAU: Arnhem. https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6

Alberta Health Services, 2018 [2].

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-010 Version 1

Advanced/ Metastatic Prostate Cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

- Repräsentatives Gremium unklar, keine Patientenvertreter*innen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse (Delphi Prozess) und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- For the 2018 guideline updates, PubMed was searched; Inclusion criteria: phase III clinical trials, published between January 1, 2010 and June 1, 2018, English language.

LoE/GoR

- Critical Appraisal of the Evidence: The Knowledge Management Specialist (KMS) synthesizes the relevant details of the studies included from the literature search into evidence tables. The quality of the included primary studies is rated by the KMS and reviewed with the Guideline Working Group members according to the following criteria:

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

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

Level III – prospective cohort studies

Level IV – retrospective cohort studies or case-control studies

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

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

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

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

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

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

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

Empfehlungen

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

Indications include symptomatic disease or asymptomatic disease.

Staging

• Physical Exam.

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

• Bone scan (within the last 3 months).

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

Management

1. Androgen Deprivation Therapy is the backbone of therapy. Medical and surgical castration are equivalent in terms of efficacy and both are viable options. Lower rates of fracture, peripheral arterial disease, and cardiac-related complications have been reported in surgical castration patients when compared to medical castration patients in a large retrospective cohort study.4

A. Castrate level serum testosterone can cause a number of undesirable side effects. For this reason intermittent ADT has theoretical advantages, however, in patients with metastatic

prostate cancer continuous ADT is recommended unless survival is considered secondary to quality of life. The phase III intergroup trial reported that intermittent ADT cannot be considered non-inferior compared to continuous ADT in terms of overall survival.5,6

B. Medical castration

i. Treatment with an LHRH analogue (agonist ex: Leuprolide or antagonist ex: Degarelix)

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

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

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

ii. Treatment with gonadotropin-releasing hormone (GnRH)

a. The GnRH antagonist Degarelix is as effective at suppressing testosterone and may achieve testosterone suppression faster7 than GnRH Agonists. Treatment with a GnRH antagonist (Degarelix) avoids the risk of testosterone ‘flare” that occurs with GnRH agonists.7,8 Treatment

with a GnRH antagonist eliminates the need for concomitant administration of a non-steroidal anti androgen.

b. PSA reduction occurred significantly faster with Degarelix when compared to GnRH agonists without increases in treatment related side effects.7

c. No survival benefit has been demonstrated with Degarelix compared to traditional LHRH agonists and injections are administered monthly.

d. Degarelix is not presently funded in Alberta.

C. Single agent antiandrogens

i. Monotherapy with non-steroidal AA is inferior to medical castration with LHRH or GnRH agents. However, it may be considered for rare circumstances. To date there is insufficient data to recommend bicalutamide at 150 mg/day (not Health Canada approved). Options include:

ii. Biclutamide 50 mg orally once a day.

iii. Flutamide 250 mg orally three times daily.

iv. Nilutamide 300 mg orally once a day for one month, then decrease to 150 mg daily.

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

NOTE: Ongoing total androgen blockade (e.g. castration with LHRH agonist/antagonist plus a nonsteroidal antiandrogen) is not recommended.

2. Systemic Therapy

A. Chemotherapy

i. All patients presenting with metastatic castrate sensitive prostate cancer who are starting ADT should be considered for docetaxel chemotherapy

ii. Data from the CHAARTED trial10 demonstrated significant overall survival benefit of 13 months when docetaxel was administered to patients with castrate sensitive metastatic prostate cancer who are about to start or just have recently (within 4 months) started hormonal therapy. The greatest benefit was seen in patients with high volume disease (defined as the presence of visceral metastases or >4 bony lesions with 1 beyond the vertebral bodies and pelvis),

iii. Data from the STAMPEDE trial11 demonstrated a significant overall survival benefit of 14 months in all patients with metastatic CSPC.

iv. Patients with high volume disease castrate sensitive metastatic prostate cancer who are about to or just recently started hormonal therapy should be offered 6 cycles of docetaxel chemotherapy at 75 mg/m2 every 3 weeks (given with or without prednisone). Hormone therapy as above is carried throughout and after docetaxel completion.

B. Abiraterone Acetate (Currently not publicly funded in Alberta as of June 2018)

i. The phase 3 LATUTUDE trial (N=1199) demonstrated that ADT plus 1000mg abiraterone acetate (plus 5 mg prednisone) daily resulted in superior median overall survival (not reached

vs. 34.7m; HR 0.62, 95%CI 0.51-0.76, p<0.001) and improved pain progression, time to subsequent therapy for prostate cancer, time to initiation of chemotherapy, and PSA progression (all p<0.001) versus ADT plus placebo in newly diagnosed, metastatic, castration-sensitive prostate cancer patients. Rates of grade 3 hypertension and hypokalemia were higher in the abiraterone group compared to placebo.12

ii. The phase 3 STAMPEDE trial (N=1917) randomized patients with metastatic disease (52%), node-positive or node-indeterminate M0 disease (20%) or node-negative M0 disease (28%) of which 95% were newly diagnosed to received ADT alone or in combination with abiraterone acetate (1000 mg daily with 5mg daily prednisolone). The ADT plus abiraterone group showed superior survival (HR: 0.63, 95%CI: 0.52-0.76, p<0.001). HR was 0.75 in patients with M0 disease vs 0.61 in patients with M1 disease. Grade 3 to 5 adverse events were higher in the combination group (47% vs. 33%).13

C. – There is insufficient evidence to recommend one strategy over another (Docetaxel vs Abiraterone). Clinical decision making should be based on patient factors and access.

3. Consideration of clinical trials is recommended.

Follow-up

Frequency:

• If on chemotherapy or abiraterone acetate, patients should be evaluated as per standard protocol.

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

• Duration: age-dependent.

Biochemical Recurrence3

Following prostatectomy

• Any rise in PSA.

Following radiotherapy with or without hormonal therapy

• Rise by 2 ng/mL (mcg/L) or more above the nadir PSA (defined as the lowest PSA achieved).

• Date of failure should be determined “at call” and not backdated.

• Patients not meeting these PSA criteria for failure who undergo salvage therapies should also be declared as failures at the time a positive biopsy is obtained or salvage therapy is administered.

Patients with Rising PSA after Curative Intent Treatment without Metastases

It is recommended that patients be referred to a cancer clinic or re-referred to their treating urologist. Please refer to definition of biochemical recurrence above.

Staging

• Bone scan

• CT scan

• MRI

• Consideration for prostate re-biopsy

Post-radical prostatectomy recurrence

• Radiotherapy with or without concurrent or adjuvant ADT is recommended

• Observation is also an option, depending on the findings during staging

Post- radiotherapy recurrence

Recommended options include:

• Active surveillance within a cancer clinic

• Cryosurgery

• Brachytherapy

• ADT

Referenzen

1. Government of Canada. Canadian Cancer Statistics 2017 Special topic: Pancreatic cancer. 2017; Available at: http://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-EN.pdf. Accessed Jun, 21, 2018.
2. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011 Dec 17,;378(9809):2104-2111.
3. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Jul 15,;65(4):965-974.
4. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik OR, Preston MA, De Velasco G, Jiang W, et al. Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy: Effects of Androgen-Deprivation Therapy. JAMA Oncol 2016 Apr;2(4):500-507.
5. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med 2013 Apr 04,;368(14):1314-1325.
6. Calais da Silva, Fernando E C, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JAP, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Uroncological Group. Eur Urol 2009 Jun;55(6):1269-1277.
7. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008 Dec;102(11):1531-1538.
8. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. J Clin Oncol 2004 Jul 15,;22(14):2927-2941.
9. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2003 May 01,;21(9):1653-1659.
10. Sweeney CJ, Chen Y, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015 Aug 20,;373(8):737-746.
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016 Mar 19,;387(10024):1163-1177.
12. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017 07 27,;377(4):352-360.
13. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med 2017 07 27,;377(4):338-351.
14. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013 Jan 10,;368(2):138-148.
15. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol 2014 Nov;66(5):815-825.
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014 Jul 31,;371(5):424-433.
17. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011 May 26,;364(21):1995-2005.
18. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013 Jul 18,;369(3):213-223.
19. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol 2014 Jun;15(7):738-746.
20. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, 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 Feb;14(2):149-158.
21. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012 Oct;13(10):983-992.
22. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012 Sep 27,;367(13):1187-1197.

23. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. Lancet Oncol 2014 Sep;15(10):1147-1156.
24. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004 Oct 07,;351(15):1502-1512.
25. Berthold DR, Pond GR, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. Ann Oncol 2008 Oct;19(10):1749-1753.
26. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock AIF. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clin Cancer Res 2008 May 01,;14(9):2763-2767.
27. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozgüroglu M, Hansen S, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol 2013 Sep;24(9):2402-2408.
28. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010 Oct 02; 376(9747):1147-1154.
29. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010 Jul 29; 363(5):411-422.

Morris MJ et al, 2018 [16].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This clinical practice guideline addresses abiraterone or docetaxel with androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic prostate cancer that has not been treated (or has been minimally treated) with testosterone-lowering agents.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- 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 dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Fully published English-language reports of phase III RCTs published from 2015 through October 2017, rigorously conducted systematic reviews, or meta-analyses

LoE

Guide for Rating Quality of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits *v* harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Empfehlungen

For subsets of men with newly diagnosed metastatic noncastrate disease, treatment with abiraterone or docetaxel in combination with ADT should be offered on the basis of prolonging life relative to ADTalone. For docetaxel, the data are most compelling for men with de novo high-volume metastatic noncastrate prostate cancer (defined 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) who are chemotherapy candidates. The appropriate regimen of docetaxel is six doses of docetaxel administered every 3 weeks at 75 mg/m2 either alone (per CHAARTED) or with prednisolone (per STAMPEDE) (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: strong; Strength of recommendation: high).

ADT Plus Docetaxel

- For men with metastatic non-castrate prostate cancer with high-volume disease (HVD) per CHAARTED who are candidates for treatment with chemotherapy, the addition of docetaxel to ADT should be offered (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with HVD as per CHAARTED).
- For patients with low-volume disease (LVD) per CHAARTED who are candidates for chemotherapy, docetaxel plus ADT may be offered (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate for patients with LVD as per CHAARTED).
- The appropriate regimen of docetaxel is six doses of docetaxel administered every 3 weeks at 75 mg/m2 either alone (per CHAARTED) or with prednisolone (per STAMPEDE) (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

ADT Plus Abiraterone

- For men with high-risk de novo metastatic non-castrate prostate cancer, the addition of abiraterone to ADT should be offered per LATITUDE (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with high-risk disease per LATITUDE).
- For men with lower-risk de novo metastatic non-castrate prostate cancer, abiraterone may be offered per STAMPEDE (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate for patients with lower-risk disease per STAMPEDE).
- The appropriate regimen is abiraterone 1,000 mg with either prednisolone or prednisone 5 mg once daily until treatment(s) for mCRPC are initiated (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying Statements

- The strongest evidence of benefit for docetaxel is for those men who were diagnosed with de novometastatic disease or HVD per CHAARTED (defined 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 are agnostic to the presence or absence of nodal disease.
- Men who do not fit into these categories may be offered docetaxel; however, the strength of the evidence to support an OS benefit is less compelling for men who do not have de novo metastatic disease and/or who do not meet the HVD criteria. A subset analysis of CHAARTED did not demonstrate a survival benefit for low-volume disease, and the GETUG-15 trial was negative.
- LATITUDE examined the benefits of abiraterone acetate in newly diagnosed men with metastatic non-castrate disease defined by high-risk factors associated with a poor prognosis including at least two of the following high-risk factors: a Gleason score ≥ 8, at least three bone lesions, and presence ofmeasurable visceral disease. STAMPEDE did not include a high risk definition.
- The addition of either docetaxel or abiraterone to ADT in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer offers a survival benefit as compared with the use of ADTalone. The strongest evidence of benefit with docetaxel is in men with de novo metastatic HVD, whereas the data in other patients with metastatic disease are less clear. LATITUDE and STAMPEDE are mutually supportive for treating high-risk disease with ADTand abiraterone, with only STAMPEDE furnishing evidence that includes men with lower-risk disease.

- In the absence of randomized data comparing the addition of docetaxel versus abiraterone to ADT in men with metastatic non-castrate disease, additional variables including patient comorbidities, toxicity, QOL considerations, drug availability, and cost will ultimately need to be taken into consideration.

Hintergrundinformationen:

Three prospective randomized studies (GETUG-AFU 15, STAMPEDE, and CHAARTED) examined overall survival (OS) with adding docetaxel to ADT. STAMPEDE and CHAARTED favored docetaxel (hazard ratio [HR], 0.78; 95% CI, 0.66 to 0.93; n = 2,962 and HR, 0.73; 95% CI, 0.59 to 0.89; n = 790, respectively). GETUG-AFU 15 was negative. LATITUDE and STAMPEDE examined the impact on OS of adding abiraterone (with prednisone or prednisolone) to ADT. LATITUDE and STAMPEDE favored abiraterone (HR, 0.62; 95% CI, 0.51 to 0.76; n = 1,199 and HR, 0.63; 95% CI, 0.52 to 0.76; n = 1,917, respectively).

Table 3. Quality Assessment

Source	Adequate Randomization	Concealed Allocation	Sufficient Sample Size	Similar Groups	Blinded	Validated and Reliable Measures	Adequate Follow-Up	Intention-to-Treat Analysis	Insignificant COIs	Overall Potential Risk of Bias
ADT ± abiraterone										
Fizazi et al, 2017[13]; LATITUDE 2013-2014	+	+	+	+	+	+	+	NR	—	Moderate
James et al, 2017[12]; STAMPEDE 2011-2014	+	—	+	+	—	+	+	+	+	Low
ADT ± docetaxel										
James et al, 2016[11]; STAMPEDE	+	—	+	+	—	+	+	+	+	Low
Sweeney et al, 2015,[10] 2016[9]; CHAARTED	+	—	+	+	—	+	+	+	+	Low
Gravis et al, 2013,[6] 2016[5]; GETUG-15	+	—	+	+	—	+	+	+	+	Low

NOTE. +, criterion met; —, criterion not met.
Abbreviations: CHAARTED, Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer; COI, conflict of interest; GETUG-15, Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Genital–Association Française d'Urologie; LATITUDE, A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer (mHNPC); NR, not reported; STAMPEDE, Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy.

Referenzen:

5. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al: 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. Eur Urol 70:256-262, 2016

6. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al: Androgendeprivation therapy alone or with docetaxel in noncastrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:149-158, 2013 7. Patrick-Miller LJ, Chen Y-H, Carducci MA, et al: Quality of life (QOL) analysis from E3805, chemohormonal androgen ablation randomized trial

(CHAARTED) in prostate cancer (PrCa). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 286)

8. Sweeney C, Chen YH, CarducciMA, et al: Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. J Clin Oncol 32, 2014 (suppl; abstr LBA2)

9. Sweeney C, Chen Y-H, Liu G, et al: Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone na¨ıve metastatic prostate cancer (PrCa): E3805 CHAARTED trial. Ann Oncol 27:vi243-vi265, 2016

10. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormonesensitive prostate cancer. N Engl J Med 373: 737-746, 2015

11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to firstline long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 387:1163-1177, 2016

12. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 377: 338-351, 2017

13. 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

Lowrance W et al, 2020 [14].

American Urological Association (AUA), American Society for Radiation Oncology (ASTRO), Society of Urologic Oncology (SUO)

Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The management of advanced prostate cancer is rapidly evolving. Clinicians are challenged to remain up-to-date and informed with respect to a multitude of treatment options for patients with advanced prostate cancer. To assist in clinical decision-making, evidence-based guideline statements were developed to provide a rational basis for evidence-based treatment. This guideline covers advanced prostate cancer, including disease stages that range from prostate-specific antigen (PSA) recurrence after exhaustion of local treatment options to widespread metastatic disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The systematic review utilized to inform this guideline was conducted by an independent methodological consultant. Determination of the guideline scope and review of the final systematic review to inform guideline statements was conducted in conjunction with the Advanced Prostate Cancer Panel.

Recherche/Suchzeitraum:

A research librarian conducted searches in Ovid MEDLINE (1998 to January Week 5 2019), Cochrane Central Register of Controlled Trials (through December 2018), and Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 through February 6, 2019). An updated search was conducted prior to publication through January 20, 2020. The methodology team supplemented rearches of electronic databases with the studies included in the prior AUA review and by reviewing reference lists of relevant articles.

LoE & GoR

Table 1: Strength of Evidence Definitions

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	• We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	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
C	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

Table 2: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/ Burden, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits=Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits= Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	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

Treatment

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

Erläuterung:

The use of primary ADT for the management of mHSPC has been the SOC since its discovery by Huggins and colleagues in the 1940's.78 Castrate levels of testosterone (<50ng/dL) may be achieved with LHRH analogues, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists or orchiectomy. These treatments are considered equivalent in cancer control, although they have never been compared in large RCTs. GnRH antagonists and orchiectomy as monotherapy have a rapid onset of action and avoid the 'testosterone flare' seen with LHRH analogues alone making them useful in situations needing rapid hormone ablation such as impending spinal cord compression.

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

Erläuterung:

mHSPC remains an incurable manifestation of the disease. While ADT, with or without nonsteroidal antiandrogens, has been the backbone of mHSPC treatment for many decades, ADT alone is no longer considered sufficient treatment for mHSPC. In just the past five years, multiple studies have shown that additional therapy significantly extends OS and PFS in mHSPC patients.

Docetaxel

Docetaxel is a potent inhibitor of microtubule assembly and disassembly. Since 2015, two clinical trials demonstrated the benefits of adding docetaxel chemotherapy to ADT for mHSPC patients. In the phase III CHAARTED study,67 790 patients with mHSPC were equally randomly assigned to receive either ADT in combination with docetaxel (75 mg/m2) for up to 6 cycles or ADT alone. At a median follow-up of 53.7 months, the median OS was 57.6 months for the chemohormonal therapy arm versus 47.2 months for ADT alone (HR=0.72; 95%CI 0.59 to 0.89; P= .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,[10] ADT plus docetaxel significantly improved median OS compared with ADT alone. The study randomly assigned 2,962 men 2:1:1:1 to receive SOC defined as hormone therapy for at least 2 years, SOC plus zoledronic acid, SOC plus docetaxel, or SOC with zoledronic acid and docetaxel. Docetaxel (75 mg/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.

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%).10

Abiraterone Acetate

Abiraterone acetate is a nonsteroidal irreversible inhibitor of CYP17A1, which catalyzes the conversion of C21 progesterone precursors to C19 adrenal androgens, DHEA and androstenedione.79 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 3 LATITUDE trial,[28] 1,199 patients were randomly assigned to receive either ADT plus abiraterone acetate (1,000mg daily, 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).

In the STAMPEDE trial,80 1,917 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive ADT alone or ADT plus abiraterone acetate (1,000mg daily) and prednisolone (5 mg 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 trial28 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 nonsteroidal anti-androgen. 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.[81] In the double-blind, phase 3 TITAN study,[82] 525 patients were assigned to receive apalutamide (240mg daily) with ADT compared to 527 patients receiving placebo plus ADT. 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). 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 AR signaling inhibitor. It is a competitive inhibitor of androgen binding and also inhibits nuclear translocation of the AR, DNA binding and coactivator recruitment.83 In the open-label, randomized, phase 3 ENZAMET trial,[84] 1,125 men were randomized to receive testosterone suppression plus either open-label enzalutamide (160mg daily) or a standard nonsteroidal 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 an 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 in this study did not impact on the observed benefit of enzalutamide. This trial did not address the role of early intensification by adding docetaxel to enzalutamide. Several ongoing studies including ARASENS (NCT02799602 docetaxel with/without darolutamide) will prospectively address this question, until data are available, combination therapy in this setting is not indicated.

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 (160 mg 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.

Both enzalutamide and apalutamide 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.

Unfortunately, no comparative data on efficacy exist between these four 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. Cost can sometimes be a factor as well when patients are selecting treatment as some options are costly and not always routinely covered for some patients. Finally, duration of treatment may influence choice. Some patients might prefer a limited 18-week course of docetaxel to daily oral therapy for years. Further, no trials have found a benefit for using both docetaxel and enzalutamide/apalutamide as of yet, though ongoing trials will more directly address this. For now such combinations are not recommended.

In terms of intermittent ADT, SWOG 9346 [85] evaluated intermittent ADT compared with continuous ADT and did not demonstrate non-inferiority in mHSPC. In fact, there was a non-significant benefit in OS with continuous ADT. Given all of the recent data suggesting that additional therapy (chemotherapy or androgen receptor-targeted therapy [ART]) added to continuous ADT significantly improves OS, the Panel generally advises against intermittent ADT in otherwise healthy patients with mHSPC.

16. In selected mHSPC patients with low-volume metastatic disease, clinicians may offer primary radiotherapy to the prostate in combination with ADT. (Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade C)

Erläuterung:

Two recent Phase III randomized trials examining ADT and prostate radiotherapy versus ADT alone in men with metastatic prostate cancer demonstrated no difference in OS. However, the subgroup analysis for the low-volume group in STAMPEDE Arm H revealed a survival benefit in patients with low-volume metastatic cancer.64 Given this was a secondary analysis, and that few of the patients had received optimized systemic therapy, the Panel provides a conditional recommendation for ADT plus radiation as an option for patients with minimal metastatic disease willing to undergo the risks associated with local therapy.

The HORRAD trial reported on 432 patients randomized either to ADT alone or ADT with EBRT to the prostate.[86] Median PSA was 142ng/mL, and 67% of patients had more than 5 osseous metastases by conventional imaging. OS was not different

(HR= 0.9; 95%; CI 0.7 to 1.14; p=0.4), 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).[64] Radiotherapy improved failure-free survival (HR=0.76; 95%CI 0.68 to 0.84; p<0.0001), but not OS (HR=0.92; 95%CI 0.80 to 1.06; p=0.266) similar to HORRAD. An additional pre-specified analysis utilizing the CHAARTED 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,64 no patients had concurrent abiraterone acetate, and only 18% had early docetaxel so no clear recommendation can be made about other drug combinations combined with prostate radiation in the metastatic setting.

17. Clinicians should not offer first generation antiandrogens (bicalutamide, flutamide, nilutamide) in combination with LHRH agonists in patients with mHSPC, except to block testosterone flare. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade A)

Erläuterung:

With compelling level A evidence supporting the use of docetaxel, abiraterone acetate plus prednisone, apalutamide, or enzalutamide in combination with ADT in men with newly diagnosed mHSPC, the Panel believes that long-term use of first generation antiandrogens bicalutamide, flutamide, nilutamide in lieu of the above noted agents cannot be supported.

In the first week after LHRH agonists are administered, there is typically a surge in luteinizing hormone resulting in an increase in circulating testosterone. This may cause clinical “flares,” which may be associated with worsening of disease symptoms (e.g., bone pain, urinary tract obstruction) in approximately 10% of patients. This surge can be “blocked” by short term (i.e., 4 weeks or less) of a first-generation antiandrogen, although there is limited evidence of significant clinical utility.[87]

18. Clinicians should not offer oral androgen pathway directed therapy (e.g., abiraterone acetate plus prednisone, apalutamide, bicalutamide, darolutomide, enzalutamide, flutamide, nilutamide) without ADT for patients with mHSPC. (Expert Opinion)

Erläuterung:

Non-steroidal antiandrogen therapy without ADT in advanced prostate cancer is not recommended. Evidence based on 11 studies encompassing 3,060 patients suggests that use of non-steroidal antiandrogens without ADT compared with medical or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer is less effective in terms of OS, clinical progression, treatment failure, and treatment discontinuation due to adverse events.[88]

Bicalutamide, flutamide and nilutamide are first generation antiandrogens extensively studied in combination with either bilateral orchiectomy or LHRH agonists in mHSPC.89-93 There is insufficient evidence to support the use of first generation antiandrogens as monotherapy.[89,94-96]

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.[28,80,82,84,97,98] For now, however, these next generation antiandrogens should not be considered without ADT in mHSPC.

Literatur:

10. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387:1163.
28. Fizazi K, Tran N, Fein L et al: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017; 377:352.
64. Parker CC, James ND, Brawley CD et al: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 392:2353.
82. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381: 13.
83. Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science 2009; 324: 787.

84. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019; 381: 121.
85. Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al: Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med. 2013;368:1314.
86. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN et al: Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. Eur Urol 2019; 75: 410.
87. OH WK, Landrum MB, Lamont, EB et al: does oral antiandrogen use before leuteinizing hormone-releasing hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer prevent clinical consequences of a testosterone flare? Urology 2010; 75: 643.
88. Kunath F, Grobe HR, Rucker G et al: Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer: a Cochrane systematic review. BJU Int 2015; 116: 30.
89. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339:1036.
90. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK et al: Combined androgen blockade in the management of advanced prostate cancer: a sensible or ostensible approach. Int J Uro. 2004;11:1092.
91. Beland G, Elhilali M, Fradet Y et al: A controlled trial of castration with and without nilutamide in metastatic prostatic carcinoma. Cancer 1990;66:1074.
92. Denis LJ, Carnelro de Moura JL, Bono A et al: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. Urology 1993;42:119.
93. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH et al: Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC data center. Eur Urol 1998;33:144.
94. Kaisary AV: Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex. Prostate Suppl 1994;5:27.
95. Tyrrell CJ, Iversen P, Tammela T et al: Tolerability, efficacy and pharmacokinetics of bicalutamide 300 mg, 450 mg or 600 mg as monotherapy for patients with locally advanced or metastatic prostate cancer, compared with castration. BJU Int 2006;98:563.
96. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P et al: A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1998; 33:447.
97. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al: ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019; 37: 2974.
98. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A et al: Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:194.

Mottet N et al., 2019 [17].

EAU, EANM, ESTRO, ESUR, 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.

The EAU PCa Guidelines were first published in 2001. This 2020 document presents a limited update of the 2019 PCa Guidelines publication.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The PCa Guidelines Panel consists of an international multidisciplinary group of urologists, radiation oncologists, medical oncologists, radiologists, a pathologist and a patient representative.
- All experts involved in the production of this document have submitted potential conflict of interest statements which can be viewed on the EAU website Uroweb: http://uroweb.org/guideline/ prostatecancer/?type=panel.
- For the 2020 PCa Guidelines, new and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a comprehensive review of the GRADE forms [see definition below) and

associated recommendation. Changes in recommendations were only considered on the basis of high level evidence (i.e. systematic reviews [SRs] with meta-analysis, randomised controlled trials [RCTs], and prospective comparative studies) published in the English language. A total of 223 additional references were added to the 2020 PCa Guidelines.

- For each recommendation within the guidelines there is an accompanying online strength rating form, the basis of which is a modified GRADE methodology;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

LoE

Table 4. EAU Guideline's levels of evidence

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

GoR

Table 5. EAU Guideline's grades of recommendation

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

---

Empfehlungen

6.4.9 Guidelines for the first-line treatment of metastatic disease

Recommendations	Strength rating
Offer immediate systemic treatment with androgen deprivation therapy (ADT) to palliate symptoms and reduce the risk for potentially serious sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction) to M1 symptomatic patients.	Strong
Offer luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists, especially to patients with an impending spinal cord compression or bladder outlet obstruction.	Weak
Offer surgery and/or local radiotherapy to any patient with M1 disease and evidence of impending complications such as spinal cord compression or pathological fracture.	Strong
Offer immediate systemic treatment also to M1 patients asymptomatic from their tumour.	Weak
Discuss deferred ADT with well-informed M1 patients asymptomatic from their tumour since it lowers the treatment-related side-effects, provided the patient is closely monitored.	Weak
Offer short-term administration of an older generation androgen receptor (AR) antagonist to M1 patients starting LHRH agonist to reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon.	Weak
Do not offer AR antagonists monotherapy to patients with M1 disease.	Strong
Offer ADT combined with chemotherapy (docetaxel) to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit for docetaxel.	Strong
Offer ADT combined with abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit enough for the regimen.	Strong
Offer ADT combined with prostate radiotherapy to patients whose first presentation is M1 disease and who have low volume of disease by CHAARTED criteria.	Strong
Do not offer ADT combined with any local treatment (radiotherapy/surgery) to patients with high volume (CHAARTED criteria) M1 disease outside of clinical trials (except for symptom control).	Strong

Hintergrundinformationen:

6.4.3 First-line hormonal treatment

Primary ADT has been the standard of care for over 50 years [606]. There is no high level evidence in favour of a specific type of ADT, neither for orchiectomy or for an LHRH analogue or antagonist, with the exception of patients with impending spinal cord compression for whom either a bilateral orchidectomy or LHRH antagonists are the preferred options.

6.4.3.1 Non-steroidal anti-androgen monotherapy

Based on a Cochrane review comparing non-steroidal anti-androgen (NSAA) monotherapy to castration (either medical or surgical), NSAA was considered to be less effective in terms of OS, clinical progression, treatment failure and treatment discontinuation due to adverse events [922]. The evidence quality of the studies included

in this review was rated as moderate.

6.4.3.2 Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy

Three independent reviews [923-925] and two meta-analyses [926, 927], looked at the clinical efficacy of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy. All of these reviews included 8 RCTs of which only 3 were conducted in patients with exclusively M1 disease. The 5 remaining trials included different patient groups, mainly locally advanced and metastatic patients relapsing.

So far, the SWOG 9346 is the largest trial addressing IAD in M1b patients [928]. Out of 3,040 screened patients, only 1,535 patients met the inclusion criteria. This highlights that, at best, only 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.

Other trials did not show any survival difference with an overall HR for OS of 1.02 (0.94-1.11) [923].

These reviews and the meta-analyses came to the conclusion that a difference in OS or CSS between IAD and continuous ADT is unlikely. A recent review of the available phase III trials highlighted the limitations of most trials and suggested a cautious interpretation of the non-inferiority results [929]. None of the trials that addressed IAD vs. continuous ADT in M1

patients showed a survival benefit, but there was a constant trend towards improved OS and PFS with continuous ADT. However, most of these trials were non-inferiority trials. In some cohorts the negative impact on sexual function was less pronounced with IAD. There is a trend favouring IAD in terms of QoL, especially regarding treatment-related side-effects, such as hot flushes [930, 931].

6.4.3.3 Immediate versus deferred androgen deprivation therapy

In symptomatic patients immediate treatment is mandatory, however, controversy still exists for asymptomatic metastatic patients due to the lack of quality studies. A first Cochrane review extracted four RCTs: the VACURG I and II trials, the MRC trial, and the ECOG 7887 study [920, 922]. These studies were conducted in the pre-PSA era and included patients with advanced metastatic or non-metastatic PCa who received immediate vs. deferred ADT [932]. No improvement in PCa CSS was observed, although immediate ADT significantly reduced disease progression. The Cochrane analysis was updated in 2019 and concluded that early ADT probably extends time to death of any cause and time to death from PCa [933]. Since the analysis

included only a very limited number of M1 patients who were not evaluated separately, the benefit of immediate ADT in this setting remains unclear.

6.4.4 Combination therapies

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

6.4.4.1 Complete androgen blockade

The largest RCT in 1,286 M1b patients found no difference between surgical castration with or without flutamide [934]. However, results with other anti-androgens or castration modalities have differed and systematic reviews have shown that CAB using a NSAA appears to provide a small survival advantage (< 5%) vs. monotherapy (surgical castration or LHRH agonists) [935, 936] beyond 5 years of survival [937] but this minimal advantage in a small subset of patients must be balanced against the increased side-effects associated with long-term use of NSAAs.

6.4.4.2 Androgen deprivation combined with other agents

6.4.4.2.1 Androgen deprivation therapy combined with chemotherapy

Three large RCTs were conducted [679, 915, 938]. All trials compared ADT alone as the standard of care with ADT combined with immediate docetaxel (75 mg/sqm, every 3 weeks within 3 months of ADT initiation). The primary objective in all three studies was OS. The key findings are summarised in Table 6.4.3.

Table 6.4.3: Key findings - Hormonal treatment combined with chemotherapy

	STAMPEDE James [679]		GETUG Gravis [938]		CHAARTED Sweeney [915]	
	ADT	ADT + Docetaxel + P	ADT	ADT + Docetaxel	ADT	ADT + Docetaxel
n	1,184	592	193	192	393	397
Newly diagnosed M+	58%	59%	75%	67%	73%	73%
Key inclusion criteria	Patients scheduled for long-term ADT - newly diagnosed M1 or N+ situations - locally advanced (at least two of cT3 cT4, ISUP grade ≥ 4, PSA ≥ 40 ng/mL) - relapsing locally treated disease with a PSA > 4 ng/mL and a PSA-DT < 6 mo. or PSA > 20 ng/mL or nodal or metastatic relapse		Metastatic disease Karnofsky score ≥ 70%		Metastatic disease ECOG PS 0, 1 or 2	
Primary objective	OS		OS		OS	
Median follow up (mo)	43		50		29	
HR (95% CI)	0.78 (0.66-0.93)		1.01 (0.75-1.36)		0.61 (0.47-0.80)	
M1 only						
n	1,086		-		-	
HR (95% CI)	0.76 (0.62-0.92)		-		-	

ADT = androgen deprivation therapy; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FU = follow-up; HR = hazard ratio; ISUP = ISUP = International Society for Urological Pathology; mo = month; n = number of patients; OS = overall survival; P = prednisone; PSA-DT = prostate-specific antigen-doubling time.

In the GETUG 15 trial, all patients had newly diagnosed M1 PCa, either de novo or after a primary treatment [938]. They were stratified based on previous treatment, and Glass risk factors [912]. In the CHAARTED trial, the same inclusion criteria applied and patients were stratified according to disease volume; high volume being defined as either presence of visceral metastases or four, or more, bone metastases, with at least one outside the spine and pelvis [915].

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 3 criteria: T3/4, PSA > 40 ng/mL or ISUP grade 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 < 6 months or a PSA > 20 ng/mL, N1 or M1. No stratification was used regarding metastatic disease volume (high/low volume) [679].

In all 3 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 [939, 940].

Based on these data, upfront docetaxel combined with ADT should be considered as a standard in men presenting with metastases at first presentation, provided they are fit enough to receive the drug [940].

Docetaxel is used at the standard dose of 75 mg/sqm combined with steroids as pre-medication. Continuous oral corticosteroid therapy is not mandatory.

In subgroup analyses from GETUG-AFU 15 and CHAARTED the beneficial effect of the addition of docetaxel to ADT is most evident in men with de novo metastatic high-volume disease [916, 917], while it was in the same range whatever the volume in the post-hoc analysis from STAMPEDE [941]. The effects were less apparent in men who had prior local treatment although the numbers were small and the event rates lower.

A recent systematic review and meta-analysis which included these 3 trials showed that the addition of docetaxel to standard of care improved survival [940]. The HR of 0.77 (95% CI: 0.68-0.87; p < 0.0001) translates to an absolute improvement in 4-year survival of 9% (95% CI: 5-14). Docetaxel in addition to standard of care also improves failure-free survival, with a HR of 0.64 (0.58-0.70; p < 0.0001) translating into a reduction in absolute 4-year failure rates of 16% (95% CI: 12-19). 6.4.4.2.2 Combination with the new hormonal treatments (abiraterone, 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 hormone-sensitive PCa (mHSPC) was studied [35, 921, 942]. The primary objective of both trials

was an improvement in OS. Both trials showed a significant OS benefit, but in LATITUDE in high-risk metastatic patients only with a HR of 0.62 (0.51-0.76) [921]. 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 [35]. The inclusion criteria in the two trials differed, but both trials were positive for OS. While only high-risk patients were included in the LATITUDE trial, a post-hoc analysis from STAMPEDE showed the same benefit whatever the risk or the volume stratification [943].

All secondary objectives such as PFS, time to radiographic progression, time to pain, or time to chemotherapy were positive and in favour of the combination. The key findings are summarised in Table 6.4.4. No difference in treatment-related deaths was observed with the combination of ADT plus abiraterone acetate and prednisone 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%). Based on these data, upfront abiraterone acetate plus prednisone 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 (see Table 6.4.4) [942].

In three large RCTs (ENZAMET, ARCHES and TITAN) the addition of AR antagonists to ADT in men with hormone-sensitive PCa (mHSPC) was tested [944-946]. In ARCHES the primary endpoint was radiographic progression-free survival (rPFS). Radiographic PFS was significantly improved for the combination of enzalutamide and ADT with a HR of 0.39 (0.3-0.5). Approximately 36% of the patients had low-volume disease; around 25% had prior local therapy and 18% of the patients had received prior docetaxel. In ENZAMET the primary endpoint was OS. The addition of enzalutamide to ADT improved OS with a HR of 0.67 (0.52-0.86).

Approximately half of the patients had concomitant docetaxel; about 40% had prior local therapy and about half of the patients had low-volume disease [946]. In the TITAN trial, apalutamide was used as AR antagonist with rPFS and OS as co-primary endpoints. Radiographic PFS was significantly improved by the addition of apalutamide with a HR of 0.48 (0.39-0.6); OS at 24 months was improved for the combination with a HR of0.67 (0.51-0.89). In this trial 16% of patients had prior local therapy, 37% had low-volume disease and 11% received prior docetaxel [944].

In summary, the addition of AR antagonists significantly improves clinical outcomes with no

convincing evidence of differences between subgroups. Again the majority of patients treated had de novo metastatic disease and the evidence is most compelling in this situation. It may still be considered for men progressing after local therapy but this men make up a smaller fraction of the included patients. Lastly, whether the addition of an AR antagonist plus docetaxel adds further benefit is currently not clear as longer follow-up is needed. At the moment, since toxicity clearly increases, AR antagonists plus docetaxel should not be given outside of clinical trials.

Table 6.4.4: Results from the STAMPEDE arm G and LATITUDE studies

	STAMPEDE [James] [35]		**LATITUDE [Fizazi]** [921]	
	ADT	ADT + AA + P	ADT + placebo	ADT + AA + P
n	957	960	597	602
Newly diagnosed N+	20%	19%	0	0
Newly diagnosed M+	50%	48%	100%	100%
Key inclusion criteria	Patients scheduled for long-term ADT - newly diagnosed M1 or N+ situations - locally advanced (at least two of cT3 cT4, ISUP grade ≥ 4, PSA ≥ 40 ng/mL) - relapsing locally treated disease with a PSA > 4 ng/mL and a PSA-DT < 6 mo. or PSA > 20 ng/mL or nodal or metastatic relapse		Newly diagnosed M1 disease and 2 out of the 3 risk factors: ISUP grade ≥ 4, ≥ 3 bone lesions, measurable visceral metastasis	
Primary objective	OS		OS Radiographic PFS	
Median follow up (mo)	40		30.4	
3-yr. OS	83% (ADT + AA + P) 76% (ADT)		66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + placebo)	
HR (95% CI)	0.63 (0.52 - 0.76)		0.62 (0.51-0.76)	
M1 only				
n	1,002		1,199	
3-yr. OS	NA		66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + placebo)	
HR (95% CI)	0.61 (0.49-0.75)		0.62 (0.51-0.76)	
HR	Failure-free survival (biological, radiological, clinical or death): 0.29 (0.25-0.34)		Radiographic PFS: 0.49 (0.39-0.53)	

AA = abiraterone acetate; ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; mo = month; n = number of patients; NA = not available; OS = overall survival; P = prednisone; PFS = progression-free survival; PSA = prostate-specific antigen; yr. = year.

Table 6.4.5 Results from the ENZAMET and TITAN studies

	ENZAMET [945]		**TITAN** [944]	
	ADT+ older antagonist +/-docetaxel (SOC)	ADT + enzalutamide +/-docetaxel	ADT + placebo	ADT + apalutamide
n	562	563	527	525
Newly diagnosed M+	48%	48%	100%	100%
Low volume	47%	48%	36%	38%
Primary objective	OS		OS Radiographic PFS	
Median follow up (mo)	34		30.4	
3-yr. OS	3-yr survival: 80% (ADT + enzalutamide) 72% (SOC)		2-yr survival: 84% (ADT + apalutamide) 74% (ADT + placebo)	
HR (95% CI) for OS	0.67 (0.52-0.86)		0.67 (0.51-0.89)	

ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; mo = month; n = number of patients; NA = not available; OS = overall survival; SOC = standard of care; PFS = progression-free survival; yr = year.

6.4.5 Treatment selection and patient selection

There are no head-to-head data comparing 6 cycles of docetaxel and the long-term use of abiraterone acetate plus prednisone in newly diagnosed mHSPC. However, for a period, patients in STAMPEDE were randomised to either the addition of abiraterone or docetaxel to standard of care. Data from the two experimental arms has been extracted although this was not pre-specified in the protocol and therefore the data were not powered for this comparison. The survival advantage for both drugs appeared similar [947]. A recent meta-analysis also found no significant OK benefit for either drug [948]. In the STOPCAP systematic review and meta-analysis, abiraterone acetate plus prednisone was found to have the highest probability of being the most effective treatment [949]. Both modalities have different and agent-specific side-effects

and require strict monitoring of side-effects during treatment. Therefore, the choice will most likely be driven by patient preference, the specific side-effects, availability and cost.

6.4.6 Deferred treatment for metastatic PCa (stage M1)

The only candidates with metastasised disease who may possibly be considered for deferred treatment are asymptomatic patients with a strong wish to avoid treatment-related side-effects. However, since the median survival is only 42 months, the time without treatment (before symptoms) is short in most cases. The risk of developing symptoms, and even dying from PCa, without receiving any benefit from hormone treatment has been highlighted [674, 683]. Patients with deferred treatment for advanced PCa must be amenable to close follow-up.

6.4.7 Treatment of the primary tumour in newly diagnosed metastatic disease

The first reported trial evaluating prostate RT in men with metastatic castration-sensitive disease was the HORRAD trial. 432 patients were randomised to ADT alone or ADT plus EBRT to the prostate. Overall survival was not significantly different (HR: 0.9 [0.7-1.14]), median time to PSA progression was significantly improved in the RT arm (HR: 0.78 [0.63-0.97]) [950]. The STAMPEDE trial evaluated 2,061 men with mCSPC who were randomised to ADT alone vs. ADT plus RT to the prostate. This trial confirmed radiotherapy to the primary tumour did not improve OS in unselected patients [918]. However, following the results from CHAARTED, and prior to analysing the data, the original screening investigations were retrieved and patients categorised as low- or high volume. In the low-volume subgroup (n = 819) there was a significant OS benefit by the addition of prostate RT. Therefore RT of the prostate in patients with low-volume metastatic disease should be considered.

Of note, only 18% of these patients had additional docetaxel, and no patients had additional abiraterone acetate plus prednisone so no clear recommendation can be made about triple combinations. In addition, it is not clear if these data can be extrapolated to RP as local treatment, results of ongoing trials are awaited.

In a recent systematic review and meta-analysis including the above two RCTs, the authors found that, overall, there was no evidence that the addition of prostate RT to ADT improved survival in unselected patients (HR: 0.92, 95% CI: 0.81-1.04, p = 0.195; heterogeneity chi-square = 0.08, degree of freedom = 1, p = 0.78) [951]. However, there was a clear difference in the effect of metastatic burden on survival, with an absolute improvement of 7% in 3-year survival in men who had four or fewer bone metastases.

6.4.8 Metastasis-directed therapy

In patients relapsing after a local treatment, a metastases-targeting therapy has been proposed, with the aim to delay systemic treatment. There is one randomised phase II trial testing metastasis-directed therapy (MDT) vs. surveillance in men with oligo-recurrent PCa. Oligo-recurrence was defined as < 3 lesions on pet-choline only. The sample size was small with 62 patients and only about half of them had nodal disease. Androgen deprivation therapy-free survival was the primary end-point which was longer with MDT than with surveillance [952]. Currently there is no data to suggest an improvement in OS. A systematic review highlighted that at this time this approach must, as yet, be considered as experimental [902].

Referenzen:

819. Alonzo, F., et al. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? Diagn Interv Imaging, 2016. 97: 433. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928245

902. Ost, P., et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2015. 67: 852. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240974

906. Duchesne, G.M., et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 727. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155740

907. Siddiqui, S.A., et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. J Urol, 2008. 179: 1830. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353378

908. Crook, J.M., et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl JMed, 2012. 367: 895.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931259

909. Levine, G.N., et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: ascience advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and AmericanUrological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. Circulation,2010. 121: 833.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124128

910. O'Farrell, S., et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapyin Men With Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 1243.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732167

911. James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019).Eur Urol, 2015. 67: 1028. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301760

912. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups usingrecursive partitioning. J Urol, 2003. 169: 164. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478127

913. Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. Eur Urol, 2015. 68: 196. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277272

942. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800492

951. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30826218

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [18].

NICE

Prostate cancer: diagnosis and management.

[B] Evidence review for docetaxel in people with hormone sensitive prostate cancer.

NICE guideline NG131. Evidence review

Zielsetzung/Fragestellung

- What is the most clinically- and cost-effective scheduling of docetaxel added to standard treatment for the treatment of hormone-sensitive locally-advanced prostate cancer?
- What is the most clinically- and cost-effective scheduling of docetaxel added to standard treatment for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer?

This review was conducted as part of a larger update of the NICE Prostate Cancer guideline (CG175).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- transparentes Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Source searched for this review question: Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR (Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (Wiley), Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE (Wiley), Health Technology Assessment Database – HTA (Wiley), EMBASE (Ovid), MEDLINE (Ovid), MEDLINE In-Process (Ovid), PubMed (NLM)
- The clinical searches were conducted in October 2017

LoE/ GoR

- Keine Angaben

Sonstige methodische Hinweise

- Die nachfolgend dargestellten Empfehlungen zur Behandlung der metastasierten Prostatakarzinoms entstammen der Online-Publikation der NICE-Leitlinie. Die Hintergrundinformationen (Review) adressieren ausschließlich das metastatisierte hormonsensitive Prostatakarzinom und gehören zur Empfehlung 1.5.6.
- Es ist unklar, weshalb die NICE-Leitlinie keine GoR/LoE für die einzelnen Empfehlungen aufführt. Die Informationen zur Methdodik beziehen sich ausschließlich auf das Review zum metastatisierten hormonsensitiven Prostatakarzinom.

Empfehlungen

1.5 Metastatic prostate cancer

Treatment

1.5.6 Offer docetaxel chemotherapy to people with newly diagnosed metastatic prostate cancer[1] who do not have significant comorbidities as follows:

- start treatment within 12 weeks of starting androgen deprivation therapy and
- use six 3-weekly cycles at a dose of 75 mg/m2 (with or without daily prednisolone). [2019]

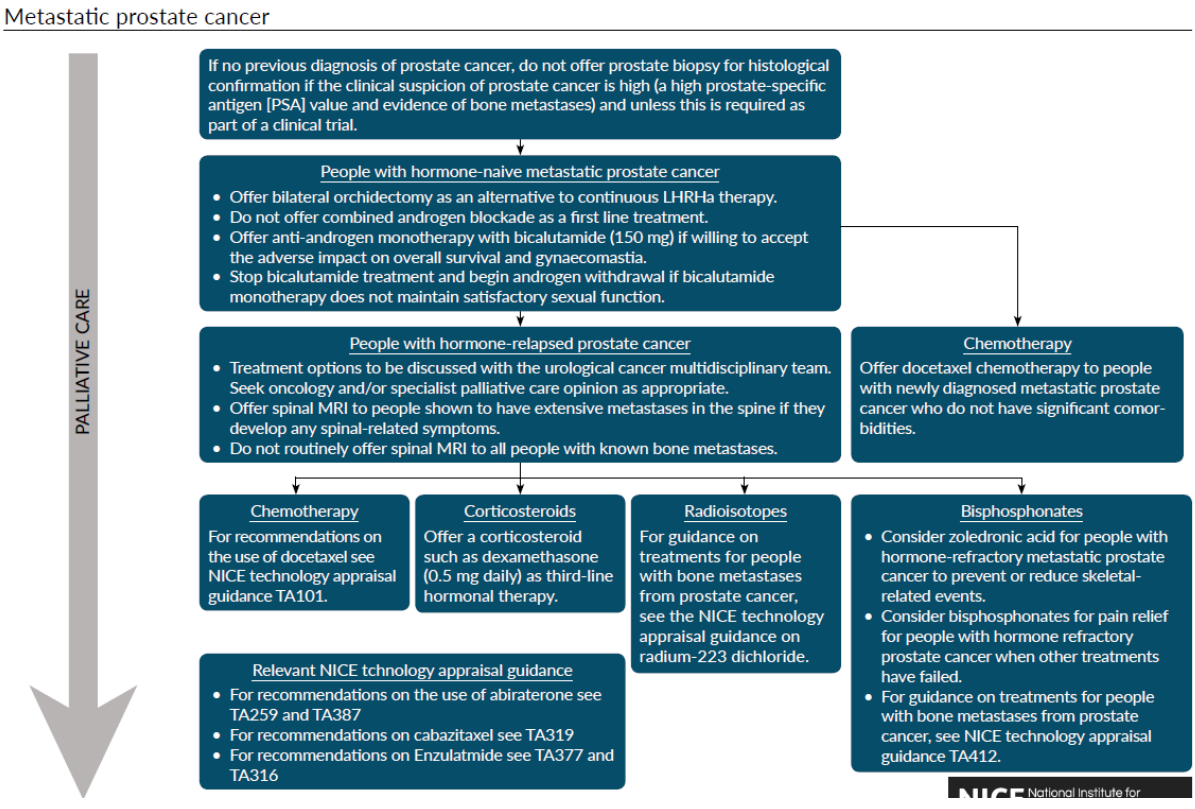
To find out why the committee made the 2019 recommendation on docetaxel chemotherapy and how they might affect practice, see rationale and impact.

1.5.7 Offer bilateral orchidectomy to all people with metastatic prostate cancer as an alternative to continuous luteinising hormone-releasing hormone agonist therapy. [2008]

1.5.8 Do not offer combined androgen blockade as a first-line treatment for people with metastatic prostate cancer. [2008]

1.5.9 For people with metastatic prostate cancer who are willing to accept the adverse impact on overall survival and gynaecomastia with the aim of retaining sexual function, offer anti-androgen monotherapy with bicalutamide[6] (150 mg). [2008]

1.5.10 Begin androgen deprivation therapy and stop bicalutamide treatment in people with metastatic prostate cancer who are taking bicalutamide monotherapy and who do not maintain satisfactory sexual function. [2008]



Hintergrundinformation:

Hormone-sensitive metastatic prostate cancer

Three randomised controlled trials where included in this review. All three unique studies where 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/m2 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/m2 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/m2 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.

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	**Study type** Randomised controlled trial **Associated studies** Gravis G, Boher J M, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero J M, Culine S, Mourey L, Beuzeboc P, Habibian M, Oudard S, and Fizazi K (2016) Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. European Urology 70(2), 256-262 **Study details** Study location 29 Centres in France and 1 centre in Belgium Study setting Hospital Study dates	**Random sequence generation** Low risk of bias Randomisation was done by a clinical research organisation and was centralised nationally. **Allocation concealment** High risk of bias Patients, physicians, and data analysts were not masked to treatment allocation **Blinding of participants and personnel** High risk of bias Open label study **Blinding of outcome assessment** High risk of bias Open label study **Incomplete outcome data** Low risk of bias

Short Title	Title	New column	New column
		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 **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 **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 **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) **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	none identified **Selective reporting** Low risk of bias none identified **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 **Directness** Directly applicable

Short Title	Title	New column	New column
		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 **Outcome measure(s)** Overall survival Clinical progression-free survival; cPFS biochemical progression-free survival; bPFS	
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	**Study type** Randomised controlled trial **Study details** Study setting Hospital **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) **Sources of funding** Cancer Research Uk, MedicalResearch Council, Novartis, Sanofi-Aventis, Pfizer, Janssen, Astellas, NIHR Clinical Research Network, Swiss Group for Clinical Cancer Research **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	**Random sequence generation** Low risk of bias Patients were randomised centrally using a computerised algorithm, developed and maintained by the trials unit. **Allocation concealment** High risk of bias Authors state "..Masking to treatment allocation was considered impracticable and of limited value given the primary outcome measure" **Blinding of participants and personnel** High risk of bias As above **Blinding of outcome assessment** Low risk of bias Authors state "Cause of death was determined by masked central review..." **Incomplete outcome data** Low risk of bias None identified

Short Title	Title	New column	New column
		No age restrictions **Exclusion criteria** severe cardiac disease **Sample characteristics** Sample size 1776 patients Split between study groups Mean age (SD) Median age (range) = 65 years (40-84) **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. 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	**Selective reporting** Low risk of bias None identified **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 **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 **Directness** Directly applicable
Sweeney (2015)	Chemohormonal therapy in metastatic	**Study type** Randomised controlled trial	**Random sequence generation** High risk of bias The study was randomised however no details

Short Title	Title	New column	New column
	hormone-sensitive prostate cancer	**Study details** Study location Study setting Hospitals **Study dates** July, 2006– November, 2012 Duration of follow up Median follow-up 2 years, 5 months 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 **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) **Exclusion criteria** None reported **Sample characteristics** Sample size 790 patients Split between study groups Mean age (SD) Not provided - median (range) =64years (36-91)	provided on random sequence generation **Allocation concealment** Unclear risk of bias no details provided **Blinding of participants and personnel** Unclear risk of bias No details provided **Blinding of outcome assessment** Unclear risk of bias no details provided **Incomplete outcome data** Low risk of bias none identified **Selective reporting** Low risk of bias none identified **Other sources of bias** Low risk of bias none identified **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 **Directness** Directly applicable

Short Title	Title	New column	New column
		Interventions ADT and Docetaxel 75mg/m2 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 lobido (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), febrenile neutropenia (15% of the intervention group) and neutropenia (12% of the intervention group)	

Quality assessment of clinical studies included in the evidence review

full GRADE tables

Hormone-sensitive metastatic prostate cancer

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

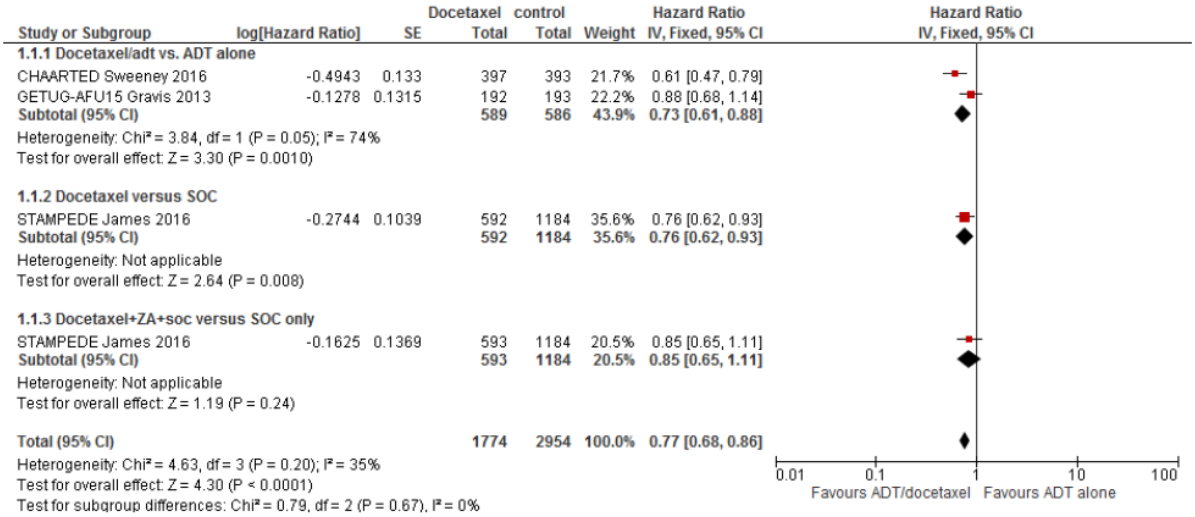
No. of studies	Study design	Sample size	Effect size (95% CI)	Absolute risk: control	Absolute risk: intervention (95% CI)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Quality
Overall survival – HR <1 favours docetaxel group										
3 studies GETUG-AFU15 Gravis 2013, CHAARTED Sweeney 2015, STAMPEDE 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/m2 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/m2 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 GETUG-AFU15 Gravis 2013, CHAARTED Sweeney 2015	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 GETUG-AFU15 Gravis 2013, STAMPEDE James 2016, CHAARTED Sweeney 2015,	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 GETUG-AFU15 Gravis 2013	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 STAMPEDE James 2016	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 GETUG-AFU15 Gravis 2013	RCT	385	MD -9.08 (-12.79, -5.37)	-	-	Serious[2]	N/A	Not serious	Not serious	Moderate

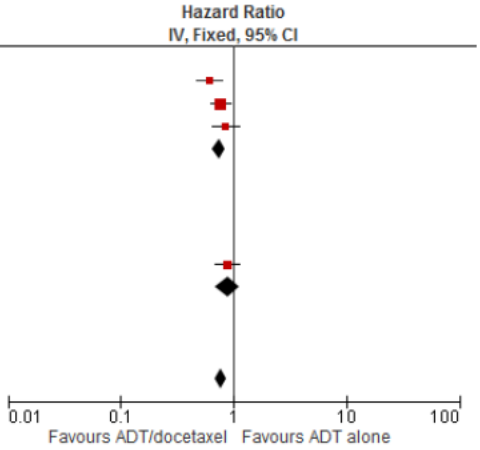
1. 95% confidence intervals crosses the line of no effect – downgraded once
2. Moderate risk of bias – due to self-completed questionnaires , downgraded once

Overall survival



Overall survival stratified by dose

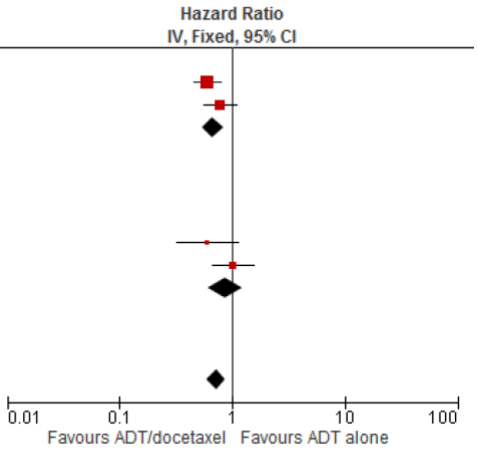
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
1.2.1 75 mg/m2 every 3 weeks for 6 cycles				
CHAARTED Sweeney 2016 (1)	-0.4943	0.133	21.7%	0.61 [0.47, 0.79]
STAMPEDE James 2016 (2)	-0.2744	0.1039	35.6%	0.76 [0.62, 0.93]
STAMPEDE James 2016 (3)	-0.1625	0.1369	20.5%	0.85 [0.65, 1.11]
Subtotal (95% CI)			**77.8%**	**0.74 [0.64, 0.84]**
Heterogeneity: Chi² = 3.20, df = 2 (P = 0.20); I² = 37%				
Test for overall effect: Z = 4.36 (P < 0.0001)				
1.2.2 75 mg/m2 every 3 weeks for up to 9 cycles				
GETUG-AFU15 Gravis 2013 (4)	-0.1278	0.1315	22.2%	0.88 [0.68, 1.14]
Subtotal (95% CI)			**22.2%**	**0.88 [0.68, 1.14]**
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.97 (P = 0.33)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.77 [0.68, 0.86]**
Heterogeneity: Chi² = 4.63, df = 3 (P = 0.20); I² = 35%				
Test for overall effect: Z = 4.30 (P < 0.0001)				
Test for subgroup differences: Chi² = 1.43, df = 1 (P = 0.23), I² = 30.2%				



Footnotes
(1) ADT and Docetaxel vs ADT alone
(2) Docetaxel alone vs SOC
(3) Doxetacel and Zoledronic Acid and SOC
(4) ADT and Docetaxel vs ADT alone

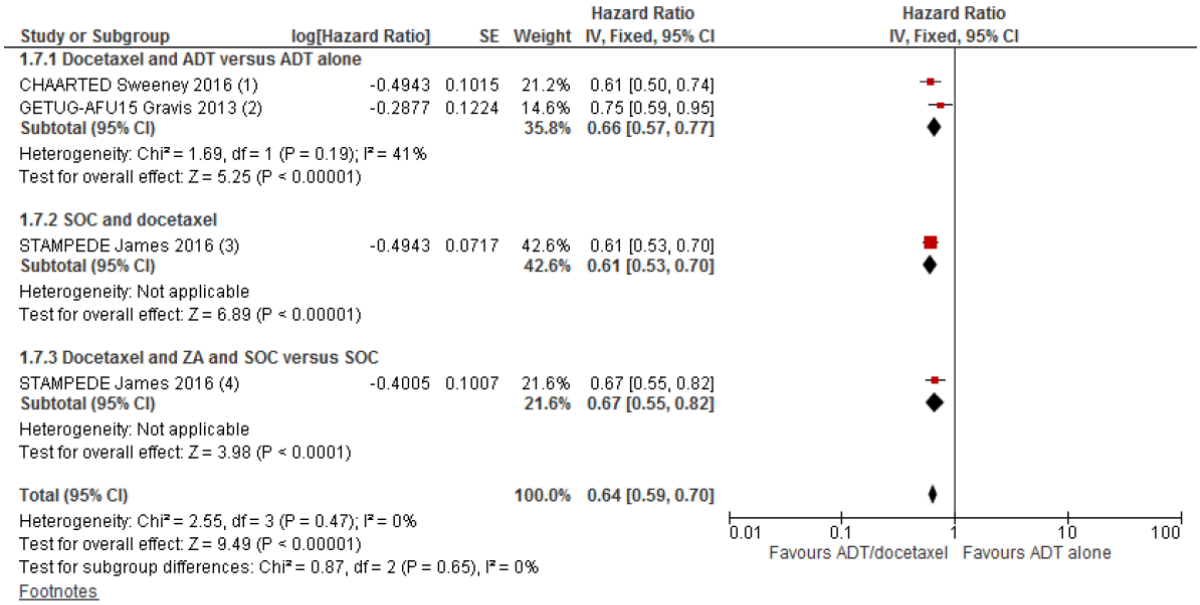
Overall survival by high volume or low volume disease

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
1.3.1 High volume disease				
CHAARTED Sweeney 2016 (1)	-0.5108	0.1468	41.1%	0.60 [0.45, 0.80]
GETUG-AFU15 Gravis 2013	-0.2485	0.1691	31.0%	0.78 [0.56, 1.09]
Subtotal (95% CI)			**72.1%**	**0.67 [0.54, 0.83]**
Heterogeneity: Chi² = 1.37, df = 1 (P = 0.24); I² = 27%				
Test for overall effect: Z = 3.59 (P = 0.0003)				
1.3.2 Low volume disease				
CHAARTED Sweeney 2016 (2)	-0.5108	0.3207	8.6%	0.60 [0.32, 1.12]
GETUG-AFU15 Gravis 2013	0.0198	0.2144	19.3%	1.02 [0.67, 1.55]
Subtotal (95% CI)			**27.9%**	**0.87 [0.61, 1.23]**
Heterogeneity: Chi² = 1.89, df = 1 (P = 0.17); I² = 47%				
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.72 [0.60, 0.87]**
Heterogeneity: Chi² = 4.73, df = 3 (P = 0.19); I² = 37%				
Test for overall effect: Z = 3.48 (P = 0.0005)				
Test for subgroup differences: Chi² = 1.46, df = 1 (P = 0.23), I² = 31.7%				



Footnotes
(1) high volume disease defined as the presence of visceral metastases or at least 4 bone lesions
(2) not meeting the HVD criteria

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 CHAARTED (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 CHAARTED (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 (CHAARTED (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 ≥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.

Parker C et al., 2020 [19].

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Zielsetzung/Fragestellung

Keine Angabe

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; ESMO-MCBS v1.179 was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA since 1 January 2016 (https://www.esmo.org/Guidelines/ESMOMCBS). The scores have been calculated by the ESMOMCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.
- 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:

Keine Angaben

LoE

Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System)

Levels of evidence

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case–control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions

GoR

Grades of recommendation

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Empfehlungen

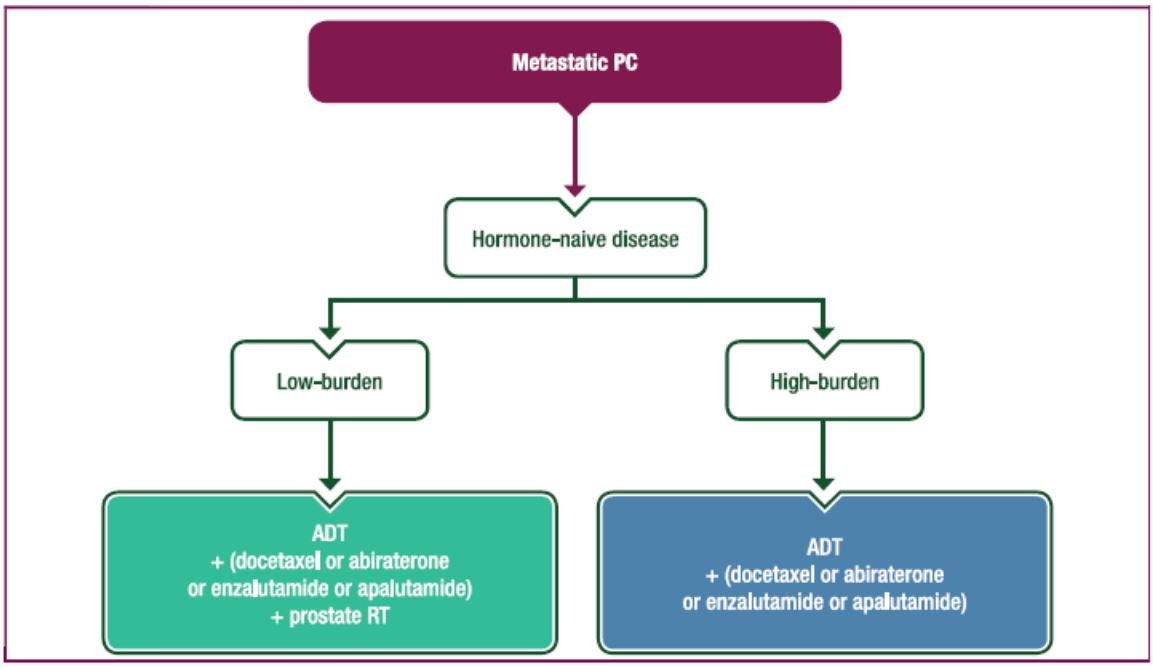


Figure 4. **Metastatic prostate cancer treatment algorithm.**
ADT, androgen deprivation therapy, PC, prostate cancer; RT, radiotherapy.

Empfehlungen

- ADT is recommended as first-line treatment of mHNPC in combination with abiraterone/prednisone [ESMOMagnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 score: 4] or apalutamide [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] or docetaxel [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] or enzalutamide [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] [I, A].
- RT to the primary tumour combined with the systemic treatment is recommended for patients with lowvolume mHNPC [I, A].
- ADT alone is recommended as first-line systemic treatment of mHNPC in men who are unfit for abiraterone, apalutamide, enzalutamide and docetaxel [III, A].
- For men starting on ADT, management to prevent CTIBL is recommended.[66]

Hintergrundinformationen:

METASTATIC HORMONE-NAIVE PROSTATE CANCER

Treatment recommendations for metastatic hormone-naive prostate cancer (mHNPC) are shown in Figure 4. Addition of abiraterone, apalutamide, enzalutamide or docetaxel to ADT improves OS in mHNPC. Most of the relevant trials, discussed below, largely included men with de novo metastatic disease, and caution should be used when extrapolating the results to men who relapsed with metastases after previous local treatment.

The benefit of docetaxel for mHNPC was established by two phase III trials, CHAARTED52 and STAMPEDE.[32] The CHAARTED study randomised 790 patients to receive ADT alone or in combination with docetaxel 75 mg/m2 every 21 days for 6 cycles. Docetaxel improved OS (HR 0.72; 95% CI 0.59-0.89). The STAMPEDE study is a multi-arm, multistage phase III study designed to test whether the addition of various treatments to ADT improves OS. It includes patients with both M0 and M1 disease. Patients were randomised to ADT alone (n ¼ 1184) or in combination with docetaxel 75 mg/m2 every 21 days with prednisone 10 mg daily for 6 cycles (n = 592). The addition of docetaxel in M1 patients significantly improved OS compared with ADT alone (HR 0.76; 95% CI 0.62-0.92). The OS benefit for docetaxel was similar when combined with zoledronic acid (HR 0.79; 95% CI 0.66-0.96). A third study, GETUG-AFU 1553 randomised 385 mHNPC patients to receive ADT or ADT plus docetaxel 75 mg/m2 every 21 days for 9 cycles. Patients in the ChT arm had improved PSA PFS and radiographic PFS (rPFS), but these did not translate into a benefit in OS

(HR 1.01; 95% CI 0.75-1.36). Subgroup analysis of the CHAARTED study showed more pronounced benefit in patients with high-volume disease (HR 0.63; 95% CI 0.50- 0.79),54 defined as the presence of four or more bone metastases with one or more beyond vertebral bodies and pelvis, visceral metastasis or both. However, meta-analysis of CHAARTED, STAMPEDE and GETUG-AFU 15 have confirmed the improvement in OS with the addition of docetaxel to ADT regardless of disease volume (HR 0.77; 95% CI 0.6-0.87).33,55 The addition of abiraterone to ADT has demonstrated improved OS compared with ADT alone in two phase III trials, LATITUDE56 and STAMPEDE.57 Both studies randomised participants to ADT alone or in combination with abiraterone 1000 mg plus prednisone 5 mg daily until disease progression. LATITUDE randomised 1199 patients with high-risk metastatic prostate cancer, defined as the presence of at least two of the following: GS ≥8, three or more bone metastases or visceral metastases. The addition of abiraterone to ADT resulted in a significant improvement in OS (HR 0.62; 95% CI 0.51-0.76).56 Updated data after crossover and 2-year additional follow-up confirmed this (HR 0.66; 95% CI 0.56e0.78).58 A similar benefit in survival was observed in the STAMPEDE trial for the M1 subgroup (HR 0.63; 95% CI 0.52e0.76).57 LATITUDE enrolled only patients with de novo metastatic prostate cancer, and only 5% of patients included in STAMPEDE were relapsing M1. Therefore, the benefit of adding abiraterone to ADT in the latter group of patients is uncertain.

The phase III trial TITAN demonstrated that addition of apalutamide to ADT improves OS in mHNPC.59 The study randomised 1052 participants to ADT alone or in combination with apalutamide 240 mg per day. A total of 16% of patients had received treatment of localised disease and were enrolled at M1 relapse. Only 11% of patients had received early docetaxel. Most patients had high-volume disease (63%). The addition of apalutamide improved OS (HR 0.67; 95% CI 0.51e0.89; P ¼ 0.005) with no significant differences according to disease volume. Given the limited number of patients that received apalutamide after docetaxel, the benefit of this strategy remains unclear.

The benefit of adding enzalutamide to ADT for the treatment of mHNPC patients has been established by two phase III studies, ARCHES60 and ENZAMET.61 ARCHES randomised 1150 mHNPC patients to ADT plus enzalutamide 160 mg daily or ADT plus placebo. Participants were stratified by disease volume and prior docetaxel therapy. At the interim analysis, the primary end point was met, as enzalutamide significantly improved rPFS (HR 0.39; 95% CI 0.30-0.50; P < 0.001). The rPFS benefit was consistent across all prespecified subgroups, including disease volume and prior docetaxel ChT. At the time of this interim analysis, data on OS were immature.

The second phase III study,ENZAMET,61 randomised 1125 men with mHNPC to either ADT plus other non-steroidal anti-androgens, including bicalutamide, nilutamide or flutamide, versus ADT plus enzalutamide. Enzalutamide resulted in a significant improvement in OS (HR 0.67; 95% CI 0.52-0.86). This is the first study to examine the use of an androgen receptor (AR) signalling inhibitor with or without concurrent docetaxel; 45% of patients were planned to receive docetaxel. The HR for OS was 0.53 (95% CI 0.37-0.75) for those who were not planned to receive docetaxel, and 0.90 (95% CI 0.62-1.31) for those who were planned to receive docetaxel.

Docetaxel plus ADT and abiraterone plus ADT have been compared in an opportunistic randomised analysis from theSTAMPEDE trial, suggesting similar outcomes in the M1 subgroup.62 On the other hand, indirect Bayesian comparisons have suggested that the survival and QoL benefit provided by abiraterone may be greater than that seen with docetaxel.63 Since no biomarkers have been identified to select one therapy over another, the decision to use abiraterone, apalutamide, enzalutamide or docetaxel should be individualised taking into consideration the cost, access to treatment, toxicity profiles, duration of treatment, comorbidities and patient preferences.

Two randomised trials, HORRAD64 and STAMPEDE,65 have compared lifelong ADT alone or in combination with RT to the primary tumour for mHNPC. The HORRAD trial randomised 446 patients to receive ADT alone or in combination with RT to the primary (70 Gy in 35 fractions for 7 weeks or 57.76 Gy in 19 fractions for 6 weeks). RT improved time to PSA progression (HR 0.78; 95% CI 0.63-0.97), but not OS (HR 0.90; 95% CI 0.70-1.14).64 The STAMPEDE trial allowed docetaxel in both arms in addition to ADT. RT to the primary was then commenced within 3e4 weeks after the last docetaxel dose (55 Gy in 20 fractions over 4 weeks or 36 Gy in six fractions over 6 weeks). RT improved failure-free survival (HR 0.76; 95% CI 0.68-0.84; P < 0.0001) but not OS (HR 0.92; 95% CI 0.80-1.06). The prespecified lowvolume subgroup, defined according to the CHAARTED criteria, had a significant benefit in both failure-free survival (HR 0.59; 95% CI 0.49e0.72) and OS (HR 0.68; 95% CI 0.52- 0.90).

Management of bone health and prevention of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) is an important part of the treatment of men with prostate cancer under hormonal treatment. Prevention of CTIBL is covered by separate ESMO guidelines.[66]

Referenzen:

32. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet.2016;387:1163e1177.
33. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol. 2016;17:243e256.
34. Ahlgren G, Flodgren P, Tammela TIJ, et al. A randomized phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical prostatectomy for high risk prostate cancer. J Clin Oncol. 2016;34:5001.
35. Kellokumpu-Lehtinen, P-LI, Hjälm-Eriksson M, Astrom L, et al. A randomized phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical radiotherapy for intermediate and high risk prostate cancer: Results of SPCG-13 trial. J Clin Oncol. 2018;36:5000.

52. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2015;373:737e746.
53. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUGAFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:149e158.
54. 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;36:1080e1087.
55. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2016;69:563e573.
56. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2017;377: 352e360.
57. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med. 2017;377:338e351.
58. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castrationsensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20: 686e700.
59. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2019;381:13e24.
60. 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;37:2974e2986.
61. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2019;381:121e131.
62. Vale CL, Fisher D, White IR, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. Ann Oncol. 2018;29:1249e1257.
63. Feyerabend S, Saad F, Li T, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. Eur J Cancer. 2018;103:78e87.
64. 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;75:410e418.
65. 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;392:2353e2366.
66. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020. https://doi.org/10.1016/ j.annonc.2020.07.019.

So AI NN et al., 2020 [24].

Canadian Urological Association (CUA)

Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naive and castration-sensitive prostate cancer

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: expert panel comprised of urologists, medical oncologists, and radiation oncologists with significant experience managing mCNPC/mCSPC;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt, nur genannt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- EmBASE and Medline databases

- between January 2000 and August 2019

LoE/ GoR

- WHO modified Oxford Center for Evidence-Based Medicine grading system.

Sonstige methodische Hinweise

- Diese Leitlinie entspricht überwiegend, aber nicht vollständig den Grundanforderungen für eine methodisch hochwertige Leitlinie. Insbesondere aufgrund der Aktualität der verarbeiteten Informationen aus Studien wurde sie in diese Synopse aufgenommen.

Empfehlungen

Local therapy: Treatment of the primary cancer in mCNPC

- Patients with low-volume metastatic disease burden should be considered for external beam radiation to the prostate (Level of evidence 2, Strong recommendation).

  Hintergrundinformationen:

  Treatment of the primary PC has theoretical benefits, including reducing local side effects that may occur due to disease progression during mCRPC, as well as removing the cancer that could be source of cytokines and growth factors that may induce disease progression. Two recent, randomized trials assessed the impact of external beam radiation therapy (EBRT) in mCNPC.

  The HORRAD trial randomized 432 men with mCNPC and PSA >20 ng/mL to receive EBRT of the prostate with ADT or ADT alone. The initial prescribed dose was 70 Gy in 35 fractions of 2 Gy, during an overall treatment time of seven weeks. During the study period, an optional schedule was added that was considered biologically equivalent and consisted of a dose schedule of 57.76 Gy in 19 fractions of 3.04 Gy three times a week for six weeks. The median PSA was 142 ng/ml and 67% of patients had more than five bone metastases. No significant difference was found in OS (hazard ratio [HR], 0.90; 95% confidence interval [CI] 0.70–1.14; p=0.4), but there was a benefit to median time to PSA progression in the radiotherapy group (15 vs. 12 m, crude HR 0.78; 95% CI 0.63–0.97; p=0.02). Subgroup analysis showed that mCNPC with <5 metastases (HR 0.90; 95% CI 0.70-–1.14; p=NS) and no bony pain (HR 0.83; 95% CI 0.69–1.14; p=NS) appeared to have the most impact of EBRT.

  The STAMPEDE trial, also known as MRC PR08, is a multi-arm, multi-stage (MAMS), randomized trial recruiting in the U.K. and Switzerland. It aims to evaluate multiple therapeutic strategies in the management of high-risk, locally advanced and mCNPC compared to standard of care (androgen deprivation only). In the EBRT component of the study, the trial randomized 2061 men with mCNPC to either EBRT and ADT or ADT alone.[15] The median PSA was 97 ng/ mL; 819 (40%) men had low metastatic burden based on CHAARTED criteria and 1664 (81%) had no pain.8,15 EBRT was given as one of two schedules: either 36 Gy in six consecutive weekly fractions of 6 Gy, or 55 Gy in 20 daily fractions of 2.75 Gy over four weeks. Subgroup analyses were prespecified for baseline metastatic burden (low vs. high).

  Similar to the HORRAD trial, EBRT improved failure-free survival (FFS) (HR 0.76; 95% CI 0.68–0.84; p<0.0001) but not OS (HR 0.92; 95% CI 0.80–1.06; p=0.266). Subgroup analysis by metastatic burden showed FFS was improved in both low and high metastatic burden (low metastatic burden HR 0.59; 95% CI 0.49–0.72; p<0·0001and metastatic burden, interaction p=0.002; high metastatic burden HR 0.88; 95% CI 0·77–1.01; p=0·059). OS was improved in patients with low metastatic burden at baseline who were allocated EBRT (HR 0.68; 95% CI 0.52–0.90; p=0.007), whereas in patients with a high metastatic burden, there was no impact on OS (HR 1.07; 95% CI 0.90–1.28; p=0.420). Although both trials showed negative impact of EBRT in unselected men in mCNPC, both HORRAD and STAMPEDE reveal the benefits of local therapy in those with low-burden disease. A recent STOPCAP meta-analysis combining data from the trials confirm the benefits of EBRT in men with fewer than five bone metastases.[16] This meta-analysis showed that there was 7% improvement in three-year survival in men with fewer than four bone metastases.

- Radical prostatectomy in mCNPC should only be performed in a clinical trial setting (Expert opinion, Strong recommendation).

  Hintergrundinformationen:

  Currently, there is limited evidence showing the benefit of radical prostatectomy in mCNPC. However, the results from HORRAD and STAMPEDE imply that there may also be certain men with mCNPC that may benefit from surgical extirpation. There are many clinical trials currently assessing this question, including TRoMBONE (Testing radical prostatectomy in men with PC and oligometastases to the bone: a randomized, controlled, feasibility trial),[17] SWOG1802 (Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic PC; https://www.swog.org/clinical-trials/s1802), and G-RAMPP/AUO–AP-75/13 (Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with PC with limited bone metastases).[18] Until the results of these trials clarify the impact of radical

prostatectomy in mCNPC and, more importantly, which patients would benefit the most, surgery of the primary is not recommended in patients with metastatic PC.

Systemic therapies: Chemotherapy, abiraterone acetate, enzalutamide, and apalutamide

- Docetaxel (75 mg/m2 every three weeks for six cycles) plus ADT is an option for men with mCNPC/mCSPC with good performance status and high-volume metastatic disease, defined as: presence of visceral metastases, or four or more bone lesions with at least one beyond the vertebral bodies and pelvis (Level 1, Strong recommendation).
- Docetaxel plus ADT may also be an option in patients with mCNPC/mCSPC with good performance status with low-volume disease (Level 2, Weak recommendation).
- "High risk" mCNPC/mCSPC patients (defined as at least two of: Gleason score of 8–10, visceral metastases, and three or more bone metastases) with good performance status can also be considered for docetaxel chemotherapy (Level 1, Strong recommendation).

Hintergrundinformationen:

Docetaxel, a taxane derivative that binds to tubulin that inhibits mitosis and tumor proliferation, was the initial chemotherapeutic agent that improved survival in men with mCRPC.[19] Three different, large, randomized trials assessed the impact of introducing docetaxel in mCNPC/mCSPC: CHAARTED, STAMPEDE, and GETUG-AFU [15,8,20,21]

The CHAARTED trial randomized 790 with mCNPC/mCSPC patients to ADT plus docetaxel (75 mg/m2 every three weeks for six cycles) or ADT alone.[8] Within this trial, 35% (277 patients) had lowvolume metastases and 65% (513 patients) had high-volume metastases (high-volume of metastases was defined by the presence of visceral metastases or four or more bone lesions with at least one beyond the vertebral bodies and pelvis). Overall, the median OS was 13.6 months longer with ADT plus docetaxel than with ADT alone (57.6 vs. 44.0 months; HR 0.61; 95% CI 0.47–0.80; p<0.001). Subgroup analysis showed that OS benefits of combination were maintained in the highvolume mCNPC/mCSPC (n=513; HR 0.63; 95% CI 0.50–0.79; p<0.001), whereas survival benefits were lost in low-volume disease (n=277; HR 1.04; 95% CI 0.70–1.55; p=0.86).[22]

The GETUG-AFU15 trial randomized 385 mCNPC/ mCSPC patients to receive ADT plus docetaxel or ADT alone.[21] Although the dosage of docetaxel was the same as in CHAARTED, patients were allowed to receive up to nine cycles compared to the six cycles in CHAARTED. There was no survival difference between the groups (58.9 months in the combined group vs. 54.2 months in the ADT alone group; HR 1.01; 95% CI 0.75–1.36). The differences in the outcomes of the two studies is likely due to the differences in the burden of disease in the two studies. Although 65% of patients in CHAARTED had high-volume metastases, less than 25% of the patients had low-volume disease. An unplanned posthoc analysis of the high-volume cohort of GETUG-AFU [15] showed a non-significant trend toward improved OS in this cohort (39.8 vs. 35.1 months; HR 0.78; 95% CI 0.56–1.09).[23] A recent pooled analysis of both studies confirm the benefit of combined docetaxel and ADT in high-volume disease and lack of benefit on low-volume metastatic burden.[24] The third trial to assess the impact of docetaxel in mCNPC/ mCSPC was the docetaxel component of the STAMPEDE trial.[20] Unlike the CHAARTED and GETUG-AFU[15] trials, patients with high-risk, non-metastatic PC were included. Eligible patients included: newly diagnosed metastatic, node-positive, or high-risk locally advanced (with highrisk features defined as at least two of: T3/4, Gleason score of 8–10, and PSA ≥40 ng/mL); or previously treated with radical surgery and/or radiotherapy with high-risk features. Of the 2962 patients randomized, 1817 (61%) men had bony metastases and 592 patients received only ADT and six cycles of docetaxel (75 mg/m2 every three weeks for six cycles). The combination of ADT and docetaxel had a survival advantage compared to ADT alone (HR 0.78; 95% CI 0.66–0.93; p=0.006). Although patients were not classified having high- or low-volume metastases, only patients with metastatic disease had evidence of benefit with ADT and docetaxel (HR 0.76; 95% CI 0.62–0.92; p=0.005). A recent post-hoc, non-prespecified analysis of STAMPEDE was published.[25] Metastatic burden was assessable in only 76% of patients for the analysis (830 of 1086 patients) and 362 (44%) had low and 468 (56%) high metastatic burden. Although OS was neither statistically significant in low-burden nor in high-burden disease (HR 0.76; 95% CI 0.54–1.07; p=0.107 vs. HR 0.81; 95% CI 0.64–1.02; p=0.064), the authors found no evidence of heterogeneity of docetaxel effect between metastatic burden subgroups (interaction p=0.827). The authors concluded that upfront docetaxel is considered for mCNPC/mCSPC patients regardless of metastatic burden. This retrospective analysis contradicts the results of CHAARTED, but the authors point out that this may be due to the larger number of de novo mCNPC/mCSPC (n=362) in the low-burden group compared to the low-burden group in the CHAARTED trial (n<160). A recent meta-analysis of CHAARTED, GETUG-AFU[15], and STAMPEDE confirms the benefit of addition of docetaxel to ADT in mCNPC/mCSPC (HR 0.77; 95% CI 0.68–0.87; p<0.0001). The authors of the meta-analysis show that this translates to an absolute improvement in four-year survival of 9%.

- Abiraterone acetate (1000 mg daily) with prednisone (5 mg daily) plus ADT is an option for mCNPC patients with at least two of the three: Gleason score of ≥8, presence of three or

more lesions on bone scan, or presence of measurable visceral metastasis (Level of evidence 1, Strong recommendation).

- Abiraterone acetate (1000 mg daily) with prednisone (5 mg daily) plus ADT may be considered for patients with lowvolume mCNPC (Level of evidence 3, Weak recommendation).

Hintergrundinformationen:

Abiraterone acetate is a prodrug of abiraterone, which is a CYP17A1 inhibitor; CYP17A1 is expressed in and is required for androgen biosynthesis. Abiraterone acetate, when combined with prednisone, was initially shown to improve survival in mCRPC, both prior to and after docetaxel treatment.[26,27] Two trials, LATITUDE and STAMPEDE, assessed the impact of abiraterone in mCNPC/mCSPC.[9,28,29]

In the LATITUDE trial, 1199 patients were randomly assigned to either the abiraterone acetate (1000 mg) plus prednisone (5 mg) once daily orally. Eligible patients included mCNPC with at least two of three high-risk features (Gleason score of ≥8, presence of three or more lesions on bone scan, or presence of measurable visceral metastasis except lymph node metastasis). Updated OS data with median followup of 51.8 months showed that OS was significantly longer in the abiraterone acetate plus prednisone group (median 53.3 months [95% CI 48.2–not reached]) than in the placebo group (median 36.5 months [95% CI 33.5–40.0]), with a HR of 0.66 (95% CI 0.56−0.78; p<0·0001). A post-hoc, exploratory analysis of the impact of disease burden showed that OS was improved only in high-volume disease (n=487 in the abiraterone acetate plus prednisone and ADT, and 468 in the ADT only group; HR 0.62; 95% CI 0.52−0.74; p<0·0001); however, only few patients had low-volume disease in this study (n=110 in the abiraterone acetate plus prednisone and ADT, and n=133 in the ADT only group; HR 0.72; 95% CI 0.47−1.10; p=0.1242).

In the abiraterone component of the STAMPEDE trial, the efficacy of abiraterone acetate and prednisolone was assessed in men with mCNPC.[28] In this study, 1917 mCNPC patients were enrolled with: newly diagnosed and metastatic, node-positive, or high-risk, locally advanced (with at least two of following: cT3 or cT4, a Gleason score of 8–10, or PSA level ≥40 ng/mL), or disease that was previously treated with radical surgery or radiotherapy and was now relapsing with high-risk features (PSA >4 ng/mL with a doubling time of <6 months, a PSA level >20 ng/mL, nodal or metastatic relapse). Men were randomized to receive abiraterone acetate (1000 mg daily) plus prednisolone (5 mg) plus ADT or ADT alone; 52% of the patients had metastatic disease, 20% had node-positive or node-indeterminate non-metastatic disease, and 28% had node-negative, nonmetastatic disease; 95% had newly diagnosed disease. In a subgroup analysis, the OS benefit was seen in PC patients with metastatic disease (HR 0.61; 95% CI 0.49–0.75) but not those with non-metastatic, high-risk patients (HR 0.75; 95% CI 0.48–1.18).28 The impact of volume tumor burden was not reported.

In a recent, unplanned, post-hoc analysis of 759 evaluable patients with bone metastases in the above STAMPEDE trial, patients were reclassified using CHAARTED “high- or low-volume” criterion or LATITUDE “high- or low-risk” criterion.[30] Men with mCNPC had OS benefit with the addition of abiraterone acetate and prednisone to ADT irrespective of risk stratification for “risk” or “volume.” Using CHAARTED criteria, low-volume HR was 0.66 (95% CI 0.44–0.98) and high-volume HR was 0.54 (95% CI 0.41–0.70); using the LATITUDE criteria, low-risk HR was 0.64 (95% CI 0.42–0.97) and high-risk HR was 0.60 (95% CI 0.46–0.78). Although these results are intriguing, the retrospective nature of the reclassification of risk and tumor volume is a significant limitation and, thus, the results can only be considered hypothesis-generating.

- Enzalutamide (160 mg/day) is a treatment option for mCNPC/mCSPC regardless of volume of disease (Level of evidence 1, Strong recommendation).
- Enzalutamide should not be used in combination (concurrent use) with docetaxel to treat mCNPC/mCSPC (Level of evidence 2, Strong recommendation).
- Enzalutamide may be considered in mCSPC patients previously treated with docetaxel chemotherapy (sequential use) (Level of evidence 1, Weak recommendation).

Hintergrundinformationen:

Enzalutamide binds to the androgen receptor (AR) and inhibits the AR nuclear translocation and interaction with DNA. Suppression of the AR with enzalutamide was initially shown to improve survival in docetaxel-naive or treated mCRPC.31,32 Two recent studies assessed the role of enzalutamide in mCNPC: ARCHES and ENZAMET.[33,34] The ARCHES trial randomized 1150 mCNPC/mCSPC patients to either enzalutamide (160 mg/day) plus ADT or placebo plus ADT. The primary endpoint was radiological progression-free survival (rPFS), defined as the time from randomization to the first objective evidence of radiographic disease progression or death. The combination of enzalutamide plus ADT improved rPFS compared to placebo-ADT (HR 0.39; 95% CI 0.30–0.50; p= 0.001; median not reached vs. 19.0 months). Due to the immaturity of the study and the median duration of OS, median OS was not reached in either arm and no survival differences were observed between the two arms. Prior docetaxel of up to six cycles was allowed, and 18% (205) men received at least one dose of docetaxel prior to randomization; subgroup analysis showed that rPFS benefit was seen in both chemotherapy-treated and chemotherapy-naive patients. As well, although 35% (405 patients) of men were

low-volume based on CHAARTED criteria, benefit in rPFS with enzalutamide-treated patients was seen regardless of volume of disease.

ENZAMET was an open-label clinical trial that randomized 1125men with mCNPC/mCSPC to receive ADT and enzalutamide daily (160 mg) or a non-steroidal antiandrogen (NSAA: bicalutamide, nilutamide, or flutamide), with a primary endpoint of OS. There was an OS benefit in the enzalutamide plus ADT arm compared to NSAA (HR 0.67; 95% CI 0.52–0.86; p=0.002). Kaplan-Meier estimates of OS at three years were 80% in the enzalutamide group and 72% in the NSAA arm. Unlike ARCHES, concurrent use of docetaxel was allowed and the decision to treat with chemotherapy was at the discretion of the investigator. Use of chemotherapy was well-balanced between the two arms (45% of those receiving enzalutamide and 44% of those receiving a NSAA planned for early docetaxel use). In a subgroup analysis, the benefits of enzalutamide on OS appeared only in the group without planned early docetaxel use (concurrent docetaxel: HR 0.9; 95% CI 0.62–1.31; no concurrent docetaxel: HR 0.8; 95% CI 0.59–1.07). Although the authors state that the study is underpowered and data is too immature to specifically answer whether combination docetaxel and enzalutamide is beneficial in mCNPC/mCSPC, these results demonstrate that this combination should not be used until further evidence is shown for its benefits.

- Apalutamide (240 mg) is a treatment option for men with mCNPC/mCSPC regardless of volume of disease (Level ofevidence 1, Strong recommendation).

Hintergrundinformationen:

Apalutamide inhibits the AR by preventing its nuclear translocation and DNA binding. The first large, randomized clinical trial assessing apalutamide in mCNPC/mCSPC was the TITAN trial, which randomized 1052 men with mCNPC/ mCSPC (any) to receive apalutamide (240 mg once daily) plus ADT or ADT alone. As well, 10.7% received previous docetaxel therapy and 37.3% had low-volume disease. With a median of 22.7 months of followup, rPFS at 24 months was 68.2% in the apalutamide group and 47.5% in the placebo group (HR 0.48; 95% CI 0.39–0.60; p<0.001). Benefit with apalutamide in rPFS was seen regardless of prior chemotherapy use or disease burden. OS at 24 months was also greater with apalutamide than with placebo (82.4% in the apalutamide group vs. 73.5% in the placebo group; HR 0.67; 95% CI 0.51–0.89; p=0.005).35 Benefit with apalutamide in OS was seen regardless of disease burden.

Referenzen

1. Committee CCSA. Canadian Cancer Statistics 2018. Canadian Cancer Society. 2019.
2. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: Identifying prognostic groups using recursive partitioning. J Urol 2003;169:164-9. https://doi.org/10.1016/S0022- 5347(05)64059-1
3. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, et al. Prognostic factors for survival in non-castrate metastatic prostate cancer: Validation of the Glass model and development of a novel simplified prognostic model. Eur Urol 2015;68:196-204. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.022
4. Frees S, Akamatsu S, Bidnur S, et al. The impact of time to metastasis on overall survival in patients with prostate cancer. World J Urol 2018;36:1039-46. https://doi.org/10.1007/s00345-018-2236-4
5. Mosillo C, Iacovelli R, Ciccarese C, et al. De novo metastatic castration sensitive prostate cancer: State of art and future perspectives. Cancer Treat Rev 2018;70:67-74. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.005
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6. https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347. AD
7. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1589 patients. Hum Pathol 2000;31:578-83. https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698
8. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:737-46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747
9. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:686-700. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8
10. Iacovelli R, Ciccarese C, Schinzari G, et al. Going towards a precise definition of the therapeutic management of de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer patients: How prognostic classification impact treatment decisions. Crit Rev Oncol Hematol 2019;139:83-6. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.005
11. Nair B, Wilt T, MacDonald R, et al. Early vs. deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev 2002(1):CD003506.
12. Kunath F, Goebell PJ, Wullich B, et al. Timing of androgen deprivation monotherapy and combined treatments in castration-sensitive and castration-resistant prostate cancer: A narrative review. World J Urol 2019. [Epub ahead of print]. https://doi.org/10.1007/s00345-019-02704-y
13. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent vs. continuous androgendeprivation: A systematic review of randomized trials. J Clin Oncol 2013;31:2029-36. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5492
14. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Translat Med 2014;6:237ra65. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599
15. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomized, controlled, phase 3 trial. Lancet 2018;392:2353-66. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3
16. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STOPCAP systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2019;76:115-24. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003

17. Sooriakumaran P. Testing radical prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastases to the bone: A randomized, controlled feasibility trial. BJU Int 2017;120:E8-E20. https://doi.org/10.1111/bju.13925
18. Rexer H. [Metastatic, hormone-naive prostate cancer interventional study: Multicenter, prospective, randomized study to evaluate the effect of standard drug therapy with or without radical prostatectomy in patients with limited bone metastasized prostate cancer (G-RAMPP - the AUO AP 75/13 study)]. Urologe A 2015;54:1613-6. https://doi.org/10.1007/s00120-015-4020-z
19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12. https://doi.org/10.1056/ NEJMoa040720
20. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line longterm hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomized controlled trial. Lancet 2016;387:1163-77. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(15)01037-5
21. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;1:149-58. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0
22. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase 3 E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol 2018;36:1080-7. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657
23. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel vs. ADT alone in metastatic non-castrate prostate cancer: Impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. Eur Urol 2016;70:256-62. https://doi.org/10.1016/j. eururo.2015.11.005
24. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of metastatic castrate-naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: Further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. Eur Urol 2018;73:847-55. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.001
25. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol 2019. [Epub ahead of print]. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396
26. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:152-60. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7
27. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618
28. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 2017;377:338-51. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900
29. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017;377:352-60. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174
30. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in “high-” and “low-risk” metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Eur Urol 2019;76:719-28. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006
31. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371:424-33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095
32. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-97. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506
33. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;381:121-31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835
34. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, phase 3 study of androgendeprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019:JCO1900799. https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799
35. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019;381:13-24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307
36. Eriksson S, Eriksson A, Stege R, et al. Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. Calcif Tissue Int 1995;57:97-9. https://doi.org/10.1007/BF00298427
37. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol 2003;169:2008-https://doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95
38. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer: A randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:416-24. https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00006
39. Egerdie B, Saad F. Bone health in the prostate cancer patient receiving androgen-deprivation therapy: A review of present and future management options. Can Urol Assoc J 2010;4:129-35. https://doi.org/10.5489/cuaj.811
40. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009;361:745-55. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809003
41. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomized FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:513-23. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9
42. Bai H, Jing D, Guo A, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women. J Int Med Res 2013;41:697-704. https://doi.org/10.1177/0300060513480917

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2020) am 11.09.2020

#	Suchfrage
1	[mh “Prostatic Neoplasms”]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	mHSPC:ti,ab,kw
5	{AND #2-#3}
6	{OR #1, #4-#5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from Sep 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.09.2020

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh] AND neoplasm metastasis[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) AND (advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR hormone-sensitive[tiab] OR oligometastatic[tiab])
5	mHSPC[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR

	Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
8	((#7) AND ("2015/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.09.2020

#	**Suchfrage**
1	prostatic neoplasms[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	mHSPC[tiab]
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] *OR recommendation*[ti])*
7	(((#6) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, Haddad A, Al-Ani H, Abusubaih L, et al.** Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metastatic prostate cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Urol 2020.

2. **Alberta Provincial GU Tumour Team.** Local prostate cancer; Version 3 [online]. 03.2020. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2018. [Zugriff: 15.09.2020]. (Clinical practice guideline; Band GU-012). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu012-local-prostate.pdf.

3. **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.

4. **Di Nunno V, Santoni M, Mollica V, Conti A, Montironi R, Battelli N, et al.** Systemic treatment for metastatic hormone sensitive prostate cancer: A comprehensive meta-analysis evaluating efficacy and safety in specific sub-groups of patients. Clin Drug Investig 2020;40(3):211-226.

5. **Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al.** Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. Eur J Cancer 2018;103:78-87.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB VApalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) vom 20. August 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 15.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf.

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. Juni 2018 - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 15.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-335/2018-06-07_Geltende-Fassung_Abirateronacetat_D-337.pdf.

8. **Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, et al.** The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2018;16(3):e645-e653.

9. **Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaur I, Borgmann H, Surcel C, et al.** Health-related quality of life in patients with advanced prostate cancer: a systematic review. Eur Urol Focus 2020.

10. **Lei JH, Liu LR, Wei Q, Song TR, Yang L, Meng Y, et al.** Androgen-deprivation therapy alone versus combined with radiation therapy or chemotherapy for nonlocalized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl 2016;18(1):102-107.

11. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der

verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Evidenztabellen, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 15.09.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Evidenztabellen_5.0.pdf.

12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 15.09.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.

13. **Liu M, Qu S, Liu Y, Yao X, Jiang W.** Comparative clinical effects and cost-effectiveness of maximum androgen blockade, docetaxel with androgen deprivation therapy and ADT alone for the treatment of mHSPC in China. J Comp Eff Res 2019;8(11):865-877.

14. **Lowrance WT, Breau R, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al.** Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2020. [Zugriff: 15.09.2020]. URL: http://auanet.org/guidelines/advanced-prostate-cancer.

15. **Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, et al.** New antiandrogen compounds compared to docetaxel for metastatic hormone sensitive prostate cancer: Results from a network meta-analysis. J Urol 2020;203(4):751-759.

16. **Morris MJ, Rumble RB, Basch E, Hotte SJ, Loblaw A, Rathkopf D, et al.** Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36(15):1521-1539.

17. **Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, et al.** EAU, EANM, ESTRO, ESUR, SIOG: Guidelines on prostate cancer [online]. 2020. 2019. [Zugriff: 15.09.2020]. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020.pdf.

18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Prostate cancer: diagnosis and management [online]. 05.2019. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 15.09.2020]. (Clinical Guideline; Band 131). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng131#.

19. **Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al.** Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(9):1119-1134.

20. **Ramos-Esquivel A, Fernández C, Zeledón Z.** Androgen-deprivation therapy plus chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Urol Oncol 2016;34(8):335.e339-335.e319.

21. **Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al.** Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2017;84:88-101.

22. **Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al.** Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol 2020;77(3):365-372.

23. **Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al.** Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(10):Cd012816. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012816.pub2.

24. **So AI, Chi KN, Danielson B, Fleshner NE, Kapoor A, Niazi T, et al.** Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naive and castration-sensitive prostate cancer. Can Urol Assoc J 2020;14(2):17-23.

25. **Sun G, Zhang X, Chen J, Liao B, Liu Z, Zhao J, et al.** What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: a systematic review and a network meta-analysis. Urol Oncol 2018;36(12):505-517.

26. **Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al.** Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2016;69(4):563-573.

27. **Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al.** Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243-256.

28. **Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al.** What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. Ann Oncol 2018;29(5):1249-1257.

29. **Zhu X, Wu S.** Risk of hypertension in cancer patients treated with Abiraterone: a meta-analysis. Clin Hypertens 2019;25:5.