



Zusammenfassende Dokumentation

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

Relugolix

Vom 6. April 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	30
5.	Beschluss	32
6.	Anhang	49
6.1.	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	49
B.	Bewertungsverfahren	60
1.	Bewertungsgrundlagen	60
2.	Bewertungsentscheidung	60
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
2.2	Nutzenbewertung	60
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	61
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	62
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	67
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	68
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	68
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	70
5.1	Stellungnahme der Accord Healthcare GmbH	70
5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	104

5.3	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	118
5.4	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	121
5.5	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	127
5.6	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH.....	133
5.7	Stellungnahme des vfa	138
5.8	Stellungnahme der DGHO und DGU	147
5.9	Stellungnahme Dr. Götz Geiges.....	174
D.	Anlagen	176
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	176
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	187

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Relugolix am 15. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Oktober 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Relugolix 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Relugolix 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 Relugolix (Orgovyx) gemäß Fachinformation

Relugolix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.04.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

- Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie

oder

- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid

oder

- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation

oder

- Bicalutamid

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Salvageprostatektomie,
 - perkutaner Salvagestrahlentherapie und
 - perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid;unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

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

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Abirateronacetat, Apalutamid, Enzalutamid und Docetaxel zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich Orchiektomie, Brachytherapie, perkutane Strahlentherapie und Prostatektomie (ggf. mit Lymphadenektomie) in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Abirateronacetat (Beschluss vom 07.06.2018)
 - Apalutamid (Beschluss vom 20.08.2020)
 - Enzalutamid (Beschluss vom 19.11.2021)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Bezüglich des vorliegenden Anwendungsgebiets ist dabei zunächst grundsätzlich festzustellen, dass in den Empfehlungen der Leitlinien danach differenziert wird, ob bei den Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom bereits eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt oder noch nicht.

Liegt keine Fernmetastasierung (M1) vor, wird für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom in Leitlinien weiter danach unterschieden, ob die Patienten initial für eine lokale Therapie infrage kommen oder ob bereits eine initiale lokale Therapie durchgeführt worden und ein PSA-Rezidiv bzw. klinisches Rezidiv aufgetreten ist. Daher werden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dementsprechende, distinkte Patientengruppen berücksichtigt.

Insgesamt wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen wird, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine langfristige Beobachtung getroffen wurde. Das beobachtende Abwarten wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

a) Patienten, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen wird in den Leitlinien einhellig eine radikale Prostatektomie, die in Abhängigkeit eines regionären Lymphknotenbefalls auch mit einer Lymphadenektomie kombiniert werden kann, empfohlen. Alternativ zur radikalen Prostatektomie wird der perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder dem Wirkstoff Bicalutamid in der

vorliegenden Evidenz ein gleichwertiger Stellenwert beigemessen. Nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3 wird darüber hinaus als weitere Behandlungsmöglichkeit die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie empfohlen.

In der Gesamtschau hält es der G-BA daher für sachgerecht, für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen, die radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie oder die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid oder (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3) die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien zu bestimmen.

b) Patienten, die für eine lokale Therapie nicht infrage kommen

Für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen, wird übereinstimmend die Durchführung einer konventionellen Androgendeprivation empfohlen. Dies entspricht hinsichtlich dieses Patientenkollektivs auch den schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften. Gemäß der vorliegenden Evidenz stellt darüber hinaus auch der Wirkstoff Bicalutamid eine gleichwertige Behandlungsoption dar. Die konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid werden daher als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien für diese Patientengruppe bestimmt.

c) Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie wird die Auswahl der weiteren Behandlung maßgeblich von der Vortherapie und vom Progressionsrisiko bestimmt. So wird für Patienten, die sich initial einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, eine perkutane Salvagestrahlentherapie empfohlen; in Abhängigkeit des Progressionsrisikos auch in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder dem Wirkstoff Bicalutamid. Umgekehrt wird für Patienten, die sich initial einer perkutanen Strahlentherapie unterzogen haben, die Durchführung einer Salvageprostatektomie empfohlen. Eine (alleinige) hormonablativ Therapie beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression stellt gemäß der vorliegenden Evidenz hingegen keine Standardtherapie dar.

Zusammenfassend bestimmt der G-BA daher für diese Patientengruppe eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Salvageprostatektomie, perkutaner Salvagestrahlentherapie und perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos als zweckmäßige Vergleichstherapie.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Liegt bereits eine Fernmetastasierung (M1) vor, wird für Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in den Empfehlungen der Leitlinien danach differenziert, ob die Patienten für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen. Für Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen (Patientengruppe d1), sprechen sich die Leitlinien übereinstimmend dafür aus, zusätzlich zur konventionellen Androgendeprivation eine Therapie mit Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateronacetat oder eine Chemotherapie mit Docetaxel durchzuführen. Hintergrund dieser Empfehlungen ist, dass gegenüber einer alleinigen konventionellen ADT sowohl durch Kombination mit Docetaxel als auch durch Kombination mit den anderen genannten Therapien relevante Vorteile im therapeutischen Nutzen gezeigt werden konnten.

Die Leitlinien berücksichtigen bei den Empfehlungen, dass in den Zulassungsstudien für Docetaxel und Abirateronacetat (plus Prednison/Prednisolon) die Studienpopulationen anhand des Metastasierungsmusters bzw. des Gleason Scores auf unterschiedliche Art definiert wurden. In der Zulassungsstudie 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 folgen in ihrer schriftlichen Äußerung der Einteilung der Leitlinien, merken jedoch an, dass die Daten zu den Patienten mit niedriger Tumorlast uneinheitlich sind und die Chemotherapie unabhängig von der Tumorlast von Vorteil sein kann.

In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Abirateronacetat wurde für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem Prostatakarzinom für die Kombinationstherapie mit ADT und Prednison oder Prednisolon ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen ADT festgestellt (Beschluss vom 07.06.2018). In der 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). Ebenso hat der G-BA für Enzalutamid in Kombination mit einer ADT keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) festgestellt (Beschluss vom 15.12.2021).

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz werden die Behandlungsoptionen Apalutamid, Enzalutamid, Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon sowie Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon - alle Behandlungsoptionen jeweils in Kombination mit konventioneller Androgendeprivation - als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien erachtet. Dabei ist Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit konventioneller Androgendeprivation laut Zulassung nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom angezeigt.

Nur für Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen, wird in Leitlinien die Durchführung einer alleinigen konventionellen Androgendeprivation empfohlen, die entsprechend vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe d2) bestimmt wird.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist eine alleinige konventionelle Androgendeprivation nur für Patienten mit mHSPC indiziert (Patientengruppe d2), die hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand nicht für eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – infrage kommen.

Unter konventioneller Androgendeprivation wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Relugolix wie folgt bewertet:

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Relugolix zur Behandlung erwachsener Männer, die für eine lokale Therapie nicht infrage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie HERO (M VT-601-3201) vor.

Bei der Studie HERO handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie zum Vergleich von Relugolix mit Leuprorelin, die im Zeitraum April 2017 bis November 2021 in 160 Zentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika mit insgesamt 1 078 Patienten durchgeführt wurde.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die nach Meinung der Prüferin bzw. des Prüferrates für eine mindestens 1-jährige Androgendeprivationstherapie infrage kommen, einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufwiesen und deren Erkrankung folgende Kriterien erfüllte:

- Nachweis eines biochemischen (prostataspezifisches Antigen [PSA]) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen lokalen Erstbehandlung und kein Kandidat für eine operative Salvagetherapie (nachfolgend Gruppe 1 benannt) oder
- neu diagnostizierte, metastasierte Erkrankung (nachfolgend Gruppe 2 benannt) oder
- fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist (nachfolgend Gruppe 3 benannt).

Es durfte keine vorherige chirurgische Kastration bei den Patienten vorliegen und die Patienten durften nicht länger als 18 Monate mit einem Gonadotropin freisetzendem Hormon (GnRH)-Analogon oder einer anderen Form der ADT (Östrogen oder Antiandrogen) behandelt worden sein. Bei Patienten mit einer Behandlungsdauer ≤ 18 Monate musste die Therapie 3 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein.

Die insgesamt 1 078 Patienten wurden – stratifiziert nach Region, dem Vorhandensein eines metastasierenden Prostatakarzinoms (mHSPC) und dem Alter bei Studienbeginn (≤ 75 / > 75 Jahre) – im Verhältnis 2:1 (Relugolix n = 719, Leuprorelin n = 359) randomisiert.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen für maximal 48 Wochen oder bis zur inakzeptablen Toxizität, Dosisunterbrechung von Relugolix > 10 Tagen oder Rückzug der

Einwilligungserklärung. Die Behandlung mit Relugolix erfolgte zulassungskonform entsprechend der Fachinformation.

Neben dem primären Endpunkt der Studie „anhaltende Testosteronsuppression auf Kastrationsniveau“ wurden als patientenrelevante Endpunkte das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Relevante Teilpopulation

Für Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung (Patienten mit fortgeschrittenem HSPC, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt) wird die Teilpopulation der Patienten ohne Fernmetastasierung aus der Studie HERO herangezogen. Diese Teilpopulation umfasst aus Gruppe 1 (biochemisches oder klinisches Rezidiv nach kurativer lokaler Erstbehandlung; operative Salvagetherapie kommt nicht infrage) diejenigen Patienten, bei denen keine Fernmetastasen vorliegen und alle Patienten aus Gruppe 3 (fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist); insgesamt umfasst diese Teilpopulation 640 Patienten (Relugolix n = 427; Leuprorelin n = 213).

Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie HERO kommen zwar für Patienten der Gruppe 1 eine operative Salvagetherapie und für Patienten der Gruppe 3 ein operativer Eingriff oder eine Bestrahlung nicht infrage, jedoch geht für Patientengruppe 1 aus dem Einschlusskriterium nicht hervor, ob noch eine lokale Salvagestrahlentherapie infrage gekommen wäre. Bei einem Teil der Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation aus Gruppe 1 besteht somit eine Unsicherheit, ob für diese eine lokale (bzw. konkret eine Salvagestrahlentherapie) noch infrage gekommen wäre und die Patienten anderen Patientengruppen zugeordnet hätten werden können.

Der genaue Anteil der Patienten, für die noch eine Strahlentherapie infrage gekommen wäre, lässt sich nicht beziffern. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt, in der vorliegenden Situation in einem Bereich liegt, der es zulässt, die Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientengruppe, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt, heranzuziehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie HERO definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der Todesereignisse ist zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Behandlungsgruppen gering. In Bezug auf das Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

Die Symptomatik wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 und die Skalen Miktionsbeschwerden und hormonbehandlungsbezogene Symptome des EORTC QLQ-PR25 Auswertungen zur

Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pU für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.

Für den Endpunkt Diarrhö erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin. Für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ um ≥ 15 Punkte vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pU keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.

Für den Endpunkt Inkontinenzhilfe erfasst mit dem EORTC QLQ-PR25 liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Es wurden keine spezifischen UEs ausgewählt.

Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)

Der kombinierte Endpunkt MACE wird in der Studie HERO mit folgenden Einzelkomponenten definiert:

- jegliches Ereignis, das zum Tod führt
- „nichttödlicher Myokardinfarkt“, erfasst mittels standardisierter MedDRA-Abfrage (SMQ) „Herzinfarkt“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse
- „nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen“, erfasst mittels der SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse

In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Endpunkt MACE vor, unter anderem eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Komponente „jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ durch die Komponente „kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen“ ersetzt wurde. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen.

Für den kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich unter Berücksichtigung von nur SUEs oder nur schweren UEs jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Relugolix gegenüber Leuprorelin.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber Leuprorelin bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen, liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III HERO Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Morbidität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In Bezug auf die Lebensqualität zeigen sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den SUE, den schweren UE sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

In Bezug auf den Endpunkt MACE hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme zwar verschiedene in der Nutzenbewertung des IQWiG adressierte Unsicherheiten zur Messicherheit dieses Endpunkts aufgelöst, andere Unsicherheiten bleiben jedoch bestehen. Einerseits verbleibt die Unsicherheit, ob für alle Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation eine lokale Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre. Andererseits ergeben sich Implausibilitäten zu den in den Endpunkt eingehenden Ereignissen und deren Schweregraden. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus seiner Stellungnahme geht beispielsweise das Ereignis einer transienten ischämischen Attacke vom CTCAE-Grad 3 als schwere UE in die Auswertung ein, jedoch gibt es gemäß CTCAE keinen Grad 3 einer transienten ischämischen Attacke. Im Zusammenhang mit der fehlenden Adjudizierung kann somit kein Vorteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin abgeleitet werden.

Zusammenfassend lassen sich in allen Endpunktkategorien weder Vor- noch Nachteile für Relugolix feststellen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA daher für Relugolix keinen Zusatznutzen gegenüber Leuprorelin fest.

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primär lokaler Therapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handeln es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Orgovyx mit dem Wirkstoff Relugolix.

Relugolix ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 5 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die radikale Prostatektomie (ggf. in Kombination mit einer Lymphadenektomie) sowie die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen ADT, Bicalutamid oder, für Patienten der klinischen Kategorie cT3, einer HDR Brachytherapie.

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die konventionelle Androgendeprivation und Bicalutamid.

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst sowohl chirurgische als auch strahlentherapeutische Optionen einer Salvagetherapie (ggf. in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation), die einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos zur Auswahl stehen.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die konventionelle Androgendeprivationstherapie mit unterschiedlichen Kombinationspartnern.

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die konventionelle Androgendeprivation.

Bewertung des Zusatznutzens für a)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Bewertung des Zusatznutzens für b)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HERO vor. In dieser randomisierten, offenen, kontrollierten Studie wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 entweder in den Relugolix- oder Leuprorelin-Arm randomisiert. Für Patientengruppe b) (Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen) legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie HERO vor.

In den Endpunktkategorien Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für Relugolix gegenüber Leuprorelin weder positive noch negative Effekte.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder positive noch negative Effekte bei den SUE, den schweren UE sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Bei dem Endpunkt MACE zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Relugolix, ein Vorteil für Relugolix gegenüber Leuprorelin kann aufgrund von Unsicherheiten jedoch nicht abgeleitet werden.

In der Gesamtschau wird daher festgestellt, dass für Relugolix in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen, ein Zusatznutzen im Vergleich zu Leuprorelin nicht belegt ist.

Bewertung des Zusatznutzens für c)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Bewertung des Zusatznutzens für d1)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Bewertung des Zusatznutzens für d2)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet, die folgend für die einzelnen Patientengruppen mit den hauptsächlichen Gründen darlegt werden.

Für die Patientengruppe a) ist die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers als unterschätzt einzustufen. Zum einen bleiben durch die Inzidenz als Ausgangsbasis diejenigen Patienten unberücksichtigt, die in den Vorjahren unter Active Surveillance standen und im Betrachtungsjahr erstmalig für eine lokale Therapie infrage kommen. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer einen Großteil der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und hohem Risiko bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs) nicht heran.

Für die Patientengruppe b) werden die Angaben insgesamt als unsicher beurteilt. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass diese Patienten dadurch gekennzeichnet sind, dass für sie eine ADT als Monotherapie angeraten ist. Dies impliziert, dass nur für diese Patienten eine lokale Therapie nicht infrage kommt. Dass eine ADT auch in Kombination mit einer lokalen Therapie durchgeführt werden kann, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer bei der Umsetzung seiner Herleitung der Patientenzahl dieser Patientengruppe jedoch nicht.

Die Angaben zu Patientengruppe c) sind ebenfalls mit Unsicherheiten verbunden. Durch nicht korrekte Übertragung der Anteilswerte sowie Unsicherheiten bezüglich der verwendeten Werte aus dem DKG-Bericht, kann hier von einer Unter- als auch Überschätzung ausgegangen werden.

Bei der Berechnung der Anteilswerte zu Patientengruppe d) ist das methodische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Diese

bestehen insbesondere in der Übertragbarkeit der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Quellen auf den deutschen Versorgungskontext.

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 Orgovyx (Wirkstoff: Relugolix) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. März 2023):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).

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

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2022 (3 833,07 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (Juli bis Dezember 2022: 200 €) und der Behandlungs-spezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Die Berechnung der Kosten der stationären Behandlungen wird im Folgenden auf Grundlage des DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2022 und des Pflegeerlöskatalogs 2022, des Basisfallwerts des Jahres 2022 sowie des Pflegeentgeltwerts gem. § 15 Abs. 2a KHEntgG vereinheitlicht, da der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2023 zum Zeitpunkt der Kostenberechnung (15. März 2023) noch nicht verfügbar war.

Strahlentherapie

Gemäß Leitlinie wird bei der perkutanen Strahlentherapie mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy bestrahlt, wobei die Standardeinzeldosis 1,8 Gy bis 2,0 Gy beträgt.² Damit ergeben sich für diese Behandlungsoption 37 bis 45 Behandlungstage.

² S3-Leitlinie Prostatakarzinom, V.6.2, Oktober 2021, AWMF-Reg.nr.: 034/022OL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf

Für die Salvagestrahlentherapie empfiehlt die Leitlinie eine minimale Gesamtdosis von 66 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy bis 2,0 Gy.² Daraus ergeben sich 33 bis 37 Behandlungstage.

Behandlungsdauer:

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Radikale Prostatektomie, ggf. + Lymphadenektomie</i>				
Radikale Prostatektomie ggf. + Lymphadenektomie	einmalig		7,7 - 8,6 (mittlere Verweildauer) ³	-
<i>Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>				
Perkutane Strahlentherapie	einmalig		37 - 45	37,0 – 45,0
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ³	-
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>Perkutane Strahlentherapie + HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der Kategorie cT3)</i>				
Perkutane Strahlentherapie	einmalig		37 - 45	37,0 - 45,0
HDR-Brachytherapie	einmalig		4,8 (mittlere Verweildauer) ³	-

³ Fallpauschalen-Katalog und Pflegeerlöskatalog 2022, <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2022/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-2022>, abgerufen am 20.02.2023

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Konventionelle Androgendeprivation</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
<i>Bicalutamid</i>				
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Salvageprostatektomie</i>				
Salvageprostatektomie	einmalig		7,7 - 8,6 (mittlere Verweildauer) ³	-
<i>Perkutane Salvagestrahlentherapie</i>				
Perkutane Salvagestrahlentherapie	einmalig		33 - 37	33,0 - 37,0
<i>Perkutane Salvagestrahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>				
Perkutane Salvagestrahlentherapie	einmalig		33 - 37	33,0 - 37,0
konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Apalutamid</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Apalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6,0
Prednison	2 x täglich	6	21	126,0
Prednisolon	2 x täglich	6	21	126,0
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Enzalutamid</i>				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Konventionelle Androgendeprivation</i>				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-

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 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: 1,79 m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg).⁴ Daraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de>.

⁵ 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/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage /Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Radikale Prostatektomie, ggf. + Lymphadenektomie</i>					
Radikale Prostatektomie ggf. + Lymphadenektomie	Einmaliger Eingriff				
<i>Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>					
Perkutane Strahlentherapie	1,8 Gy- 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy- 2,0 Gy	37,0 - 45,0	74,0 Gy - 80,0 Gy
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Bicalutamid	150 mg	150 mg	3 x 50 mg	365,0	1095,0 x 50 mg
<i>Perkutane Strahlentherapie + HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der Kategorie cT3)</i>					
Perkutane Strahlentherapie	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	37 - 45	74,0 Gy - 80,0 Gy
HDR-Brachytherapie	Einmaliger Eingriff				

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage /Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage /Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Konventionelle Androgendeprivation</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
<i>Bicalutamid</i>					
Bicalutamid	150 mg	150 mg	3 x 50 mg	365,0	1 095,0 x 50 mg

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos					
<i>Salvageprostatektomie</i>					
Salvageprostatektomie	Einmaliger Eingriff				
<i>Perkutane Salvagestrahlentherapie</i>					
Perkutane Salvagestrahlentherapie	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	33 - 37	≥ 66,0 Gy
<i>Perkutane Salvagestrahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>					
Perkutane Salvagestrahlentherapie	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	33 - 37	≥ 66,0 Gy
konventionelle Androgendeprivation					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Bicalutamid	150 mg	150 mg	3 x 50 mg	365,0	1 095,0 x 50 mg

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Apalutamid</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365,0	1 460,0 x 60 mg
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	2 x 500 mg	365,0	730,0 x 500 mg
Prednison	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365,0	365,0 x 5 mg
Prednisolon	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365,0	365,0 x 5 mg
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Docetaxel	75 mg/m ² = 153 mg	153 mg	2 x 80 mg	6,0	12,0 x 80 mg
Prednison	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
Prednisolon	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Enzalutamid</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1 460,0 x 40 mg

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Konventionelle Androgendeprivation</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				

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.

Stationäre Behandlungen

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Radikale Prostatektomie, ggf. + Lymphadenektomie									
2022	M04A	8,6	2,078	3 833,07 €	0,8004	200 €	7 965,12 €	1 376,69 €	9 341,81 €
2022	M01B	7,7	2,371	3 833,07 €	0,7106	200 €	9 088,21 €	1 094,32 €	10 182,53 €
HDR-Brachytherapie									

2022	M10C	4,8	1,118	3 833,07 €	0,8247	200 €	4 285,37 €	791,71 €	5 077,08 €
Salvageprostatektomie									
2022	M04A	8,6	2,078	3 833,07 €	0,8004	200 €	7 965,12 €	1 376,69 €	9 341,81 €
Orchiektomie									
2022	M04B	3,8	0,886	3 833,07 €	0,7676	200 €	3 396,10€	583,38 €	3 979,48 €

Strahlentherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten / Einheit	Kosten / Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Perkutane Strahlentherapie	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP 25321)	37 - 45	110,32 €	4 081,84 € - 4 964,40 €
Perkutane Salvage-strahlentherapie	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP 25321)	33 - 37	110,32 €	3 640,56 € - 4 081,84 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix 120 mg	30 FTA	231,23 €	2,00 €	20,88 €	208,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat 500 mg	56 FTA	291,95 €	2,00 €	13,32 €	276,63 €
Apalutamid 60 mg	112 FTA	2 831,39 €	2,00 €	113,15 €	2 716,24 €
Bicalutamid 50 mg ⁶	90 FTA	156,64 €	2,00 €	11,50 €	143,14 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	2,00 €	19,20 €	394,66 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 193,29 €	2,00 €	127,91 €	3 063,38 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Prednison 5 mg ⁶	100 TAB	16,71 €	2,00 €	0,43 €	14,28 €
Prednisolon 5 mg ⁶	100 TAB	15,40 €	2,00 €	0,33 €	13,07 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €

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

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Relugolix eingesetzt werden können

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Relugolix beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Oktober 2022 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 Relugolix beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 statt.

Am 2. März 2023 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 1. März 2023 ersetzt Version 1.0 der

Dossierbewertung vom 12. Januar 2023. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Mit Schreiben vom 21. Februar 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. März 2023 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	28. Februar 2023 14. März 2023 21. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv)

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Mai 2023 (BAnz AT 26.05.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Relugolix wie folgt ergänzt:

Relugolix

Beschluss vom: 6. April 2023

In Kraft getreten am: 6. April 2023

BAnz AT 12.06.2023 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. April 2022):

Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie
oder
- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid
oder
- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation
oder
- Bicalutamid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Salvageprostatektomie,
 - perkutaner Salvagestrahlentherapie und
 - perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid;unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- die konventionelle Androgendeprivation

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p>		

n. b.: nicht bewertbar

Studie MVT-601-3201 (HERO): Relugolix vs. Leuprorelin

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert

Finale Analyse zum Datenbankschluss am 23.09.2020

Relevante Teilpopulation: Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Mortalität

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	427	n.e. 3 (0,7)	213	n.e. 4 (1,9)	0,36 [0,08;1,62]; 0,185

Morbidität

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^h <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^h <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-C30 Symptomatik^{ij}					
Fatigue	k. A.	2,9 [2,8; 4,7] 304 (71,2)	k. A.	5,6 [2,9; 8,3] 147 (69,0)	1,14 [0,93; 1,39]; 0,205
Übelkeit und Erbrechen	k. A.	n. e. 90 (21,1)	k. A.	n. e. 47 (22,1)	0,93 [0,65; 1,32]; 0,685
Schmerzen	k. A.	11,1 [8,5; 11,2] 211 (49,4)	k. A.	11,2 [10,8; n. b.] 96 (45,1)	1,14 [0,90; 1,46]; 0,278
Dyspnoe	k. A.	11,5 [11,5; n. b.] 138 (32,3)	k. A.	11,3 [11,2; n. b.] 78 (36,6)	0,84 [0,63; 1,11]; 0,213

Schlaflosigkeit	k. A.	8,5 [8,3; 11,3] 220 (51,5)	k. A.	11,0 [8,2; n. b.] 108 (50,7)	1,06 [0,84; 1,34]; 0,628
Appetitverlust	k. A.	n. e. 99 (23,2)	k. A.	n. e. 44 (20,7)	1,11 [0,77; 1,58]; 0,580
Verstopfung	k. A.	11,5 [11,5; n. b.] 146 (34,2)	k. A.	n. e. 62 (29,1)	1,16 [0,86; 1,57]; 0,319
Diarrhö	k. A.	n. e. 139 (32,6)	k. A.	n. e. 50 (23,5)	1,45 [1,05; 2,00]; 0,026

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-PR25 Symptomatik^{ij}					
Miktionsbeschwerden	k. A.	11,1 [8,5; n. b.] 199 (46,6)	k. A.	11,3 [11,2; n. b.] 84 (39,4)	1,28 [0,99; 1,66]; 0,057
Darmsymptomatik	k. A.	n. e. 94 (22,0)	k. A.	n. e. 36 (16,9)	1,31 [0,89; 1,92]; 0,170
hormonbehandlungsbezogene Symptome	k. A.	3,0 [2,9; 5,5] 308 (72,1)	k. A.	3,0 [2,8; 5,6] 150 (70,4)	1,05 [0,86; 1,27]; 0,646
Inkontinenzhilfe	keine geeigneten Daten ^k				

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS ^c	k.A. ^d	n.e.	k.A.	11,5 [11,3; n.b.]	0,89 [0,65; 1,22];

		107 (25,1 ^e)		60 (28,2 ^e)	0,465
--	--	--------------------------	--	-------------------------	-------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-C30^{j,l}					
globaler Gesundheitsstatus	k. A.	11,1 [8,3; 11,2] 215 (50,4)	k. A.	11,1 [8,5; n. b.] 101 (47,4)	1,06 [0,84; 1,35]; 0,608
körperliche Funktion	k. A.	n. e. [11,3; n. b.] 159 (37,2)	k. A.	n. e. [11,2; n. b.] 82 (38,5)	0,96 [0,74; 1,26]; 0,775
Rollenfunktion	k. A.	11,2 [11,0; n. b.] 200 (46,8)	k. A.	11,2 [11,1; n. b.] 90 (42,3)	1,19 [0,93; 1,52]; 0,176
emotionale Funktion	k. A.	11,5 [11,5; n. b.] 113 (26,5)	k. A.	11,7 [n. b.] 61 (28,6)	0,91 [0,67; 1,25]; 0,561
kognitive Funktion	k. A.	11,2 [11,0; n. b.] 198 (46,4)	k. A.	11,1 [8,3; n. b.] 103 (48,4)	0,94 [0,74; 1,20]; 0,626
soziale Funktion	k. A.	11,2 [11,1; n. b.] 186 (43,6)	k. A.	11,2 [9,0; n. b.] 96 (45,1)	0,93 [0,73; 1,19]; 0,572

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-PR25^{j,l}					
sexuelle Aktivität	k. A.	n. e. 102 (23,9)	k. A.	n. e. 65 (30,5)	0,76 [0,55; 1,03]; 0,078
Sexualfunktion	keine geeigneten Daten ^k				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	427	396 (92,7)	213	201 (94,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	427	40 (9,4)	213	27 (12,7)	0,74 [0,47; 1,17]; 0,204
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
		64 (15,0)	213	35 (16,4)	0,91 [0,63; 1,33]; 0,736
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
		12 (2,8)	213	1 (0,5)	5,99 [0,78; 45,73]; 0,05

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^m Absolute Differenz (AD) ^b
MACE					
MACE (SUEs)ⁿ	427	2 (0,5)	213	8 (3,8)	0,12 [0,03; 0,58]; 0,002
kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen ^{o, p}	427	0 (0)	213	3 (1,4)	0,07 [0,00; 1,38]; 0,015
nichttödlicher Myokardinfarkt ^{p, q}	427	2 (0,5)	213	1 (0,5)	1,00 [0,09; 10,94]; > 0,999
nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen ^{p, r}	427	0 (0)	213	5 (2,3)	0,05 [0,00; 0,82]; 0,001

MACE (schwere UEs)^{s, t}	427	2 (0,5)	213	6 (2,8)	0,17 [0,03; 0,82]; 0,012
kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen ^{o, p}	427	0 (0)	213	3 (1,4)	0,07 [0,00; 1,38]; 0,015
nichttödlicher Myokardinfarkt ^{p, q}	427	2 (0,5)	213	1 (0,5)	1,00 [0,09; 10,94]; > 0,999
nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen ^{p, r}	427	0 (0)	213	3 (1,4)	0,07 [0,00; 1,38]; 0,015

^a HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach Region (Nord- und Südamerika/ Europa/ Asien/ restliche Regionen) und Alter (≤ 75 Jahre/ > 75 Jahre).

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^d Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der in diesen Arm randomisierten Patienten.

^e Laut pharmazeutischem Unternehmer gingen alle Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung ein. Gleichzeitig gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass bei Patienten ohne Ausgangswert und / oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensurierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patienten lässt sich nicht exakt benennen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen ist die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten als ausreichend groß einzuschätzen.

^f RR, KI (asymptomatisch); unstratifiziert

^g p-Wert: Berechnung des IQWiG

^h Umrechnung der Zeitangabe in Monate durch das IQWiG

ⁱ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^j Für die Auswertungen der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) gibt der pharmazeutische Unternehmer an, die Erhebung aus der Visite zum 30-Tage-Safety-Follow-up nicht zu berücksichtigen, da er nur die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung untersuchen wolle. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

^k Für 56 % bzw. 61 % der Patienten lag zu Studienbeginn keine Erhebung zur Inkontinenzhilfe bzw. zur Sexualfunktion vor. Mindestens dieser Anteil an Patienten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung eine Inkontinenz entwickeln bzw. sexuell aktiv werden, erfasst wird.

^l Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

- ^m Berechnung des IQWiG: RR, KI (asymptotisch), p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andres et al. 1994)
- ⁿ kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen, nichttödlicher Myokardinfarkt (SUE) und nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen (SUE)
- ^o Die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis wurde gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 4 A auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen.
- ^p Berücksichtigt wurden Ereignisse unabhängig davon, ob es auch das qualifizierende Ereignis für den kombinierten Endpunkt war.
- ^q erfasst mittels standardisierter MedDRA-Abfrage (SMQ) „Herzinfarkt“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse
- ^r erfasst mittels der SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse
- ^s operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- ^t kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen, nichttödlicher Myokardinfarkt (schwere UEs) und nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen (schwere UEs)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MACE = Major Adverse Cardiovascular Event; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25 = Quality of Life Questionnaire – Prostata 25; RR = relatives Risiko; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen
ca. 3 400 Patienten
- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen
ca. 13 000 bis 29 400 Patienten
- c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie
ca. 2 200 bis 2 400 Patienten
- d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)
- d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen
ca. 5 800 bis 8 200 Patienten
- d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen
ca. 620 bis 880 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 Orgovyx (Wirkstoff: Relugolix) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. März 2023):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix	2 534,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Radikale Prostatektomie, ggf. + Lymphadenektomie</i>	
Radikale Prostatektomie, ggf. + Lymphadenektomie	9 341,81 € - 10 182,53 €
<i>Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>	
Perkutane Strahlentherapie	4 081,84 € - 4 964,40 €
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 139,00 € 3 979,48 €
Bicalutamid	1 741,54 €
	Summe
Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation	5 365,46 € - 8 943,88 €
Perkutane Strahlentherapie + Bicalutamid	5 823,38 € - 6 705,94 €
<i>Perkutane Strahlentherapie + HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der Kategorie cT3)</i>	
Perkutane Strahlentherapie	4 081,84 € - 4 964,40 €
HDR-Brachytherapie	5 077,08 €
	Summe
Perkutane Strahlentherapie + HDR-Brachytherapie	9 158,92 € - 10 041,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix	2 534,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 139,00 € 3 979,48 €
Bicalutamid	1 741,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix	2 534,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos	
Salvageprostatektomie	9 341,81 €
Perkutane Salvagestrahlentherapie	3 640,56 € - 4 081,84 €
<i>Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>	
Perkutane Strahlentherapie	4 081,84 € - 4 964,40 €
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 139,00 € 3 979,48 €
Bicalutamid	1 741,54 €
	Summe
Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation	5 365,46 € - 8 943,88 €
Perkutane Strahlentherapie + Bicalutamid	5 823,38 € - 6 705,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix	2 534,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Apalutamid</i>	
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 139,00 € 3 979,48 €
Apalutamid	35 408,13 €
	Summe
Konventionelle Androgendeprivation + Apalutamid	36 691,75 € - 39 387,61 €
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</i>	
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 139,00 € 3 979,48 €
Abirateronacetat	3 606,07 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Prednison	52,12 €
Prednisolon	47,71 €
	Summe
Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednison	4 941,81 € - 7 637,48 €
Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednisolon	4 937,40 € - 7 633,26 €
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon</i>	
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 139,00 € 3 979,48 €
Docetaxel	4 735,92 €
Prednison	42,84 €
Prednisolon	39,21 €
	Summe
Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel	6 019,54 € - 8 715,40 €
Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel + Prednison	6 062,38 € - 8 758,24 €
Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel + Prednisolon	6 058,75 € - 8 754,61 €
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Enzalutamid</i>	
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 139,00 € 3 979,48 €
Enzalutamid	39 933,35 €
	Summe
Konventionelle Androgendeprivation + Enzalutamid	41 216,97 € - 43 912,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2023)

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix	2 534,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Konventionelle Androgendeprivation</i>	
konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 139,00 € 3 979,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

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	100 €	1	6	600 €

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Relugolix zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom eingesetzt werden können:

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 12. Juni 2023
BAnz AT 12.06.2023 B2
Seite 1 von 11

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)
Relugolix
(Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv)**

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Mai 2023 (BAnz AT 26.05.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Relugolix wie folgt ergänzt:

Relugolix

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. April 2022):

Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie

oder

- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendepression oder Bicalutamid

oder

- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendepression

oder

- Bicalutamid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Salvageprostatektomie,
 - perkutaner Salvagestrahlentherapie und
 - perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid;
- unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar



- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie MVT-601-3201 (HERO): Relugolix vs. Leuprorelin

Studiendesign: offen, randomisiert, kontrolliert

Finale Analyse zum Datenbankschluss am 23. September 2020

Relevante Teilpopulation: Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Mortalität

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	427	n. e. 3 (0,7)	213	n. e. 4 (1,9)	0,36 [0,08; 1,62]; 0,185

Morbidität

Endpunkt	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^h Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^h Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EORTC QLQ-C30 Symptomatik ^{i, j}					
Fatigue	k. A.	2,9 [2,8; 4,7] 304 (71,2)	k. A.	5,6 [2,9; 8,3] 147 (69,0)	1,14 [0,93; 1,39]; 0,205
Übelkeit und Erbrechen	k. A.	n. e. 90 (21,1)	k. A.	n. e. 47 (22,1)	0,93 [0,65; 1,32]; 0,685
Schmerzen	k. A.	11,1 [8,5; 11,2] 211 (49,4)	k. A.	11,2 [10,8; n. b.] 96 (45,1)	1,14 [0,90; 1,46]; 0,278
Dyspnoe	k. A.	11,5 [11,5; n. b.] 138 (32,3)	k. A.	11,3 [11,2; n. b.] 78 (36,6)	0,84 [0,63; 1,11]; 0,213
Schlaflosigkeit	k. A.	8,5 [8,3; 11,3] 220 (51,5)	k. A.	11,0 [8,2; n. b.] 108 (50,7)	1,06 [0,84; 1,34]; 0,628



Appetitverlust	k. A.	n. e. 99 (23,2)	k. A.	n. e. 44 (20,7)	1,11 [0,77; 1,58]; 0,580
Verstopfung	k. A.	11,5 [11,5; n. b.] 146 (34,2)	k. A.	n. e. 62 (29,1)	1,16 [0,86; 1,57]; 0,319
Diarrhö	k. A.	n. e. 139 (32,6)	k. A.	n. e. 50 (23,5)	1,45 [1,05; 2,00]; 0,026

Endpoint	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b

EORTC QLQ-PR25 Symptomatik^{i, j}

Miktionsbeschwerden	k. A.	11,1 [8,5; n. b.] 199 (46,6)	k. A.	11,3 [11,2; n. b.] 84 (39,4)	1,28 [0,99; 1,66]; 0,057
Darmsymptomatik	k. A.	n. e. 94 (22,0)	k. A.	n. e. 36 (16,9)	1,31 [0,89; 1,92]; 0,170
hormonbehandlungsbezogene Symptome	k. A.	3,0 [2,9; 5,5] 308 (72,1)	k. A.	3,0 [2,8; 5,6] 150 (70,4)	1,05 [0,86; 1,27]; 0,646
Inkontinenzhilfe	keine geeigneten Daten ^k				

Endpoint	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS ^c	k. A. ^d	n. e. 107 (25,1 ^e)	k. A.	11,5 [11,3; n. b.] 60 (28,2 ^e)	0,89 [0,65; 1,22]; 0,465
------------------------	--------------------	-----------------------------------	-------	---	-----------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpoint	Relugolix		Leuprorelin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b

EORTC QLQ-C30^{i, j}

globaler Gesundheitsstatus	k. A.	11,1 [8,3; 11,2] 215 (50,4)	k. A.	11,1 [8,5; n. b.] 101 (47,4)	1,06 [0,84; 1,35]; 0,608
körperliche Funktion	k. A.	n. e. [11,3; n. b.] 159 (37,2)	k. A.	n. e. [11,2; n. b.] 82 (38,5)	0,96 [0,74; 1,26]; 0,775
Rollenfunktion	k. A.	11,2 [11,0; n. b.] 200 (46,8)	k. A.	11,2 [11,1; n. b.] 90 (42,3)	1,19 [0,93; 1,52]; 0,176
emotionale Funktion	k. A.	11,5 [11,5; n. b.] 113 (26,5)	k. A.	11,7 [n. b.] 61 (28,6)	0,91 [0,67; 1,25]; 0,561



kognitive Funktion	k. A.	11,2 [11,0; n. b.] 198 (46,4)	k. A.	11,1 [8,3; n. b.] 103 (48,4)	0,94 [0,74; 1,20]; 0,626
soziale Funktion	k. A.	11,2 [11,1; n. b.] 186 (43,6)	k. A.	11,2 [9,0; n. b.] 96 (45,1)	0,93 [0,73; 1,19]; 0,572
		Relugolix		Leuprorelin	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^b
EORTC QLQ-PR25 ^{j, l}					
sexuelle Aktivität	k. A.	n. e. 102 (23,9)	k. A.	n. e. 65 (30,5)	0,76 [0,55; 1,03]; 0,078
Sexualfunktion	keine geeigneten Daten ^k				
Nebenwirkungen					
		Relugolix		Leuprorelin	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^f p-Wert ^g Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	427	396 (92,7)	213	201 (94,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	427	40 (9,4)	213	27 (12,7)	0,74 [0,47; 1,17]; 0,204
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
		64 (15,0)	213	35 (16,4)	0,91 [0,63; 1,33]; 0,736
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
		12 (2,8)	213	1 (0,5)	5,99 [0,78; 45,73]; 0,05
		Relugolix		Leuprorelin	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^m Absolute Differenz (AD) ^b
MACE					
MACE (SUEs) ⁿ	427	2 (0,5)	213	8 (3,8)	0,12 [0,03; 0,58]; 0,002
kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen ^{o, p}	427	0 (0)	213	3 (1,4)	0,07 [0,00; 1,38]; 0,015
nichttödlicher Myokardinfarkt ^{p, q}	427	2 (0,5)	213	1 (0,5)	1,00 [0,09; 10,94]; > 0,999
nichttödliche Blutungen des zen- tralen Nervensystems und zere- brovaskuläre Erkrankungen ^{p, r}	427	0 (0)	213	5 (2,3)	0,05 [0,00; 0,82]; 0,001



MACE (schwere UEs) ^{s, t}	427	2 (0,5)	213	6 (2,8)	0,17 [0,03; 0,82]; 0,012
kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen ^{o, p}	427	0 (0)	213	3 (1,4)	0,07 [0,00; 1,38]; 0,015
nichttödlicher Myokardinfarkt ^{p, q}	427	2 (0,5)	213	1 (0,5)	1,00 [0,09; 10,94]; > 0,999
nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen ^{p, r}	427	0 (0)	213	3 (1,4)	0,07 [0,00; 1,38]; 0,015

^a HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach Region (Nord- und Südamerika/Europa/Asien/restliche Regionen) und Alter (≤ 75 Jahre/ > 75 Jahre)

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^d Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der in diesen Arm randomisierten Patienten.

^e Laut pharmazeutischem Unternehmer gingen alle Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung ein. Gleichzeitig gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass bei Patienten ohne Ausgangswert und/oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensurierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patienten lässt sich nicht exakt benennen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen ist die Anzahl der in die Auswertung eingegangener Patienten als ausreichend groß einzuschätzen.

^f RR, KI (asymptomatisch); unstratifiziert

^g p-Wert: Berechnung des IQWiG

^h Umrechnung der Zeitangabe in Monate durch das IQWiG

ⁱ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^j Für die Auswertungen der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) gibt der pharmazeutische Unternehmer an, die Erhebung aus der Visite zum 30-Tage-Safety-Follow-up nicht zu berücksichtigen, da er nur die Auswirkungen der jeweiligen Behandlung untersuchen wolle. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

^k Für 56 % bzw. 61 % der Patienten lag zu Studienbeginn keine Erhebung zur Inkontinenzhilfe bzw. zur Sexualfunktion vor. Mindestens dieser Anteil an Patienten wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patienten, die erst im Verlauf der Behandlung eine Inkontinenz entwickeln bzw. sexuell aktiv werden, erfasst wird.

^l Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^m Berechnung des IQWiG: RR, KI (asymptomatisch), p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andres et al. 1994)

ⁿ kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (SUE) und nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen (SUE)

^o Die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis wurde gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 4 A auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen.

^p Berücksichtigt wurden Ereignisse unabhängig davon, ob es auch das qualifizierende Ereignis für den kombinierten Endpunkt war.

^q erfasst mittels standardisierter MedDRA-Abfrage (SMQ) „Herzinfarkt“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse

^r erfasst mittels der SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse

^s operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^t kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (schwere UEs) und nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems und zerebrovaskuläre Erkrankungen (schwere UEs)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-PR25 = Quality of Life Questionnaire – Prostate 25; RR = relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus



- c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

- d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

- d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

- d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar



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

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen
ca. 3 400 Patienten
- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen
ca. 13 000 bis 29 400 Patienten
- c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie
ca. 2 200 bis 2 400 Patienten
- d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)
 - d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen
ca. 5 800 bis 8 200 Patienten
 - d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen
ca. 620 bis 880 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 Orgovyx (Wirkstoff: Relugolix) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. März 2023):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix	2 534,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls + Lymphadenektomie	
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls + Lymphadenektomie	9 341,81 € – 10 182,53 €
Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid	
Perkutane Strahlentherapie	4 081,84 € – 4 964,40 €
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € – 2 139,00 € 3 979,48 €
Bicalutamid	1 741,54 €
	Summe
Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation	5 365,46 € – 8 943,88 €
Perkutane Strahlentherapie + Bicalutamid	5 823,38 € – 6 705,94 €
Perkutane Strahlentherapie + HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der Kategorie cT3)	



Perkutane Strahlentherapie	4 081,84 € – 4 964,40 €
HDR-Brachytherapie	5 077,08 €
	Summe
Perkutane Strahlentherapie + HDR-Brachytherapie	9 158,92 € – 10 041,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix	2 534,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Orchiektomie	3 979,48 €
Bicalutamid	1 741,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

- c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix	2 534,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos	
Salvageprostatektomie	9 341,81 €
Perkutane Salvagestrahlentherapie	3 640,56 € – 4 081,84 €
Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid	
Perkutane Strahlentherapie	4 081,84 € – 4 964,40 €
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Orchiektomie	3 979,48 €
Bicalutamid	1 741,54 €
	Summe
Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation	5 365,46 € – 8 943,88 €
Perkutane Strahlentherapie + Bicalutamid	5 823,38 € – 6 705,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

- d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

- d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix	2 534,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Konventionelle Androgendeprivation + Apalutamid	
Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Orchiektomie	3 979,48 €
Apalutamid	35 408,13 €
	Summe
Konventionelle Androgendeprivation + Apalutamid	36 691,75 € – 39 387,61 €



Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Orchiektomie	3 979,48 €
Abirateronacetat	3 606,07 €
Prednison	52,12 €
Prednisolon	47,71 €
Summe	

Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednison 4 941,81 € – 7 637,48 €

Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednisolon 4 937,40 € – 7 633,26 €

Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon

Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Orchiektomie	3 979,48 €
Docetaxel	4 735,92 €
Prednison	42,84 €
Prednisolon	39,21 €
Summe	

Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel 6 019,54 € – 8 715,40 €

Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel + Prednison 6 062,38 € – 8 758,24 €

Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel + Prednisolon 6 058,75 € – 8 754,61 €

Konventionelle Androgendeprivation + Enzalutamid

Konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Orchiektomie	3 979,48 €
Enzalutamid	39 933,35 €
Summe	

Konventionelle Androgendeprivation + Enzalutamid 41 216,97 € – 43 912,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
--------------------------	------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Relugolix	2 534,93 €
-----------	------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Konventionelle Androgendeprivation

konventionelle Androgendeprivation: GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Orchiektomie	3 979,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

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	100 €	1	6	600 €



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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Relugolix zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom eingesetzt werden können:

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Oktober 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Relugolix eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) - Gemeinsam



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Relugolix
- **Handelsname:** Orgovyx
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Accord Healthcare GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2023
- **Verfahrenstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-873)

Modul 1

(PDF 349,70 kB)

Modul 2

(PDF 370,90 kB)

Modul 3A

(PDF 1,54 MB)

Modul 4A

(PDF 12,73 MB)

Modul 4A Anhang 4 G

(PDF 9,74 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7,84 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Relugolix (Orgovyx)

Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:

- Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie
oder
- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid
oder
- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:

- die konventionelle Androgendeprivation
oder
- Bicalutamid

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
- Salvageprostatektomie,
- perkutaner Salvagestrahlentherapie und
- perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid;

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) - Gemeinsam

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

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:

- die konventionelle Androgendeprivation

Stand der Information: April 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,46 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.02.2023
 - Mündliche Anhörung: 20.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.02.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Relugolix - 2022-10-15-D-873*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 20.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) - Gemeinsam
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20. Februar 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Accord Healthcare GmbH	06.02.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	27.01.2023
Astellas Pharma GmbH	27.01.2023
Bayer Vital GmbH	31.01.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	02.02.2023
Ipsen Pharma GmbH	06.02.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.02.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	07.02.2023
Dr. Götz Geiges	10.02.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Accord Healthcare GmbH						
Herr Komischke	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Apfel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Rakov	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Koop	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Herr Denker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Fanter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Astellas Pharma GmbH						
Frau Dr. Naqvi	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Renninger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Burkhardt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Beinhauer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Schaftner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Gerstner	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Ipsen Pharma GmbH						
Frau Weickl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Stiefel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	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 Accord Healthcare GmbH

Datum	06.Februar.2023
Stellungnahme zu	Relugolix/Orgovyx®
Stellungnahme von	Accord Healthcare GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Accord Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Angaben zur Nutzenbewertung von Relugolix</p> <p>Die Accord Healthcare GmbH („Accord“) hat zum 15.10.2022 das Arzneimittel Orgovyx® mit dem Wirkstoff Relugolix in Deutschland eingeführt, nachdem Relugolix am 29.4.2022 von der Europäischen Kommission zugelassen wurde. Gemäß § 35a SGB V hat Accord zum Zeitpunkt der Markteinführung ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung eingereicht. Daraufhin hat der G-BA das IQWiG mit der Nutzenbewertung beauftragt (D-873). Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2023 veröffentlicht. Accord möchte mit diesem Dokument die Möglichkeit zur Stellungnahme zu der Nutzenbewertung A22-108 des IQWiG wahrnehmen.</p> <p>Hintergrund zu Relugolix</p> <p>Relugolix ist indiziert zur „Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom“ [1]. Eingesetzt wird Relugolix als sogenannte Androgendeprivationstherapie (ADT). Durch die ADT kann die Testosteronkonzentration unter das Kastrationsniveau gesenkt werden, was die Proliferation von hormonsensitiven Tumorzellen hemmt, da diese von Testosteron abhängig ist. Die ADT gilt als Standardtherapie des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1).</p> <p>Relugolix wird oral eingenommen und bindet nach der Absorption als Gonadoliberin(GnRH)-Rezeptor-Antagonist kompetitiv an GnRH-Rezeptoren auf Gonadotropin-sezernierenden Neuronen im Hypophysenvorderlappen und verhindert damit die Bindung von endogenem GnRH</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Accord Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>an die GnRH-Rezeptoren. Hierdurch wird die Aktivierung der GnRH-Rezeptoren und die Freisetzung vom Luteinisierenden Hormon (LH) und follikelstimulierenden Hormon (FSH) direkt unterbunden. Infolgedessen sinken die Serumkonzentrationen des LH und des FSH rasch ab, wodurch auch die Testosteronproduktion der Leydig-Zellen in den Hoden direkt unterbunden wird. Somit wird die systemische Testosteronkonzentration schnell beträchtlich reduziert und im Gegensatz zu Agonisten kein kurzzeitiger Anstieg des Testosterons (Testosteron Flare) hervorgerufen.</p> <p>Bisher werden überwiegend GnRH-Rezeptor-Agonisten wie Leuprorelin als ADT eingesetzt. Mit Degarelix war vor der Markteinführung von Relugolix nur ein GnRH-Rezeptor-Antagonist verfügbar. Bei den bisherigen Agonisten und Antagonisten handelt es sich um subkutan injizierte Depotformulierungen, deren Anwendung keine flexible Therapie ermöglichen und wie im Falle von Degarelix häufig zu Reaktionen an der Applikationsstelle führen.</p> <p>Daher besteht im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms ein hoher, ungedeckter Bedarf an neuen Wirkstoffen zur Umsetzung einer ADT. Diese sollen zum einen den Testosteronspiegel schnell und effizient senken, um eine verlässliche, medikamentöse Kastration zu erreichen. Zum anderen soll nach Absetzen der Therapie ein schneller Wiederanstieg des Testosteronspiegels ermöglicht werden, um das Risiko für die Nebenwirkungen der Kastration wie Bluthochdruck, erektile Dysfunktion und Hitzewallungen zu minimieren und somit die Lebensqualität des Patienten schneller zu verbessern.</p> <p>Des Weiteren haben Männer mit Prostatakarzinom ein höheres Basisrisiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dieses</p>	

Stellungnehmer: Accord Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risiko steigt zusätzlich mit der Anwendung von GnRH-Rezeptor-Agonisten, sodass die Behandlung mit einer ADT besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Diabetes problematisch sein kann. Daher sollen bei einer Behandlung mit einer neuen ADT weniger Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) auftreten. Gleichzeitig ist eine flexiblere Alternative für die bisher verfügbaren Depotformulierungen notwendig (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2).</p> <p>Mit Relugolix ist ein neuer Wirkstoff zur ADT vorhanden, der als GnRH-Rezeptor-Antagonist Vorteile gegenüber einem Agonisten aufweist und zudem als orales Präparat vorliegt. So ermöglicht Relugolix eine flexible Therapie unter Vermeidung eines Testosteron Flares und senkt zusätzlich das MACE-Risiko. Daher steht seit dem 15.10.2022 mit Relugolix ein Wirkstoff zur Verfügung, der den therapeutischen Bedarf innerhalb der ADT deckt.</p> <p>Stellungnahme von Accord zur Nutzenbewertung des IQWiG</p> <p>Accord möchte im Folgenden insbesondere zu folgenden Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Definition der MACE-zugehörigen Ereignisse und Akzeptanz des patientenrelevanten Endpunkts für die Nutzenbewertung• Zuordnung des Endpunkts MACE zur Nutzenkategorie Mortalität / Morbidität• Auswertung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -PR25• Anteil der zensierten Patienten	

Stellungnehmer: Accord Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Kategorien der unerwünschten Ereignisse von Interesse • Berücksichtigung der supportiven Endpunkte <p>Nachfolgend wird in den jeweiligen Abschnitten detailliert zu den oben genannten Punkten Stellung genommen. Vorab möchte Accord bereits die wichtigsten Aspekte zusammenfassen und betonen, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • für Relugolix bei Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt MACE sowohl bei einer alleinigen Berücksichtigung von schweren (CTCAE ≥ 3) als auch von schwerwiegenden Ereignissen weiterhin ein signifikanter Vorteil von Relugolix besteht, • basierend auf dem Endpunkt MACE ein beträchtlicher Zusatznutzen für Relugolix gerechtfertigt ist, • MACE der Endpunktkategorie Mortalität / Morbidität zuzuordnen ist und • die im Dossier zu findenden Auswertungen zu den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -PR25 zu berücksichtigen sind und somit für die Nutzenbewertung in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten vorliegen. Auch bei Auswertungen mit einem Schwellenwert von 10 Punkten besteht kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. 	
<p>Definition der MACE-zugehörigen Ereignisse und Akzeptanz des patientenrelevanten Endpunkts für die Nutzenbewertung</p> <p><u>Position des IQWiG</u></p>	<p><i>Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)</i></p> <p>Der kombinierte Endpunkt MACE wird in der Studie HERO mit folgenden Einzelkomponenten definiert:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG berücksichtigt die Auswertungen und Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt MACE nicht in seiner Nutzenbewertung. Als Grund nennt das IQWiG die unzureichend messsichere Erhebung und Zuordnung der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignisse. Durch die fehlenden Angaben zu den Ereignissen, die in den Einzelkomponenten „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „Nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ eingegangen sind, ist laut IQWiG keine zwangsläufige Zuordnung zu MACE-Ereignissen gewährleistet. Zudem liegen keine Informationen zu den jeweiligen Schweregraden der Ereignisse vor. Daher sieht das IQWiG es nicht als erwiesen an, dass alle bei MACE-berücksichtigten Ereignisse, tatsächlich schwere bzw. schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne eines MACE-Ereignisses sind.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmens</u></p> <p>Accord begrüßt, dass das IQWiG generell den Endpunkt MACE im Kontext der Indikation „hormonsensitives, fortgeschrittenes Prostatakarzinom“ akzeptiert und dessen klinische Relevanz als gegeben ansieht.</p> <p>Wie bereits im Dossier dargestellt, erachtet Accord den signifikanten Vorteil bezüglich MACE als bedeutenden Zusatznutzen von Relugolix gegenüber Leuprorelin. Die Betrachtung von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen und damit assoziierten Todesfällen ist beim Prostatakarzinom von großer Bedeutung, da Männer mit Prostatakarzinom ein höheres Basisrisiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind bei ca. jedem dritten Patienten mit Prostatakrebs die Todesursache [2, 3].</p>	<ul style="list-style-type: none"> - jegliches Ereignis, das zum Tod führt - „nichttödlicher Myokardinfarkt“, erfasst mittels standardisierter MedDRA-Abfrage (SMQ) „Herzinfarkt“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse - „nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen“, erfasst mittels der SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse <p>In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Endpunkt MACE vor, unter anderem eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Komponente „jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ durch die Komponente „kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen“ ersetzt wurde. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen.</p> <p>Für den kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich unter Berücksichtigung von nur SUEs oder nur schweren UEs jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Relugolix gegenüber Leuprorelin.</p> <p>[...]</p> <p>In Bezug auf den Endpunkt MACE hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme zwar verschiedene in der Nutzenbewertung des IQWiG adressierte Unsicherheiten zur Messsicherheit dieses Endpunkts aufgelöst, andere Unsicherheiten bleiben jedoch bestehen. Einerseits verbleibt die Unsicherheit, ob für alle Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation eine lokale</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Untersuchung des im Studienprotokoll präspezifizierten, kombinierten Endpunkts MACE, der die Komponenten „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“, „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ und „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ enthält, ergab einen signifikanten Vorteil zu Gunsten von Relugolix verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Leuprorelin. Die Robustheit dieses Zusatznutzen wurde durch eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse, bei der anstelle „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ nur „Kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen“ in den Endpunkt einbezogen wurde, nachgewiesen.</p> <p>Eine im Rahmen der Stellungnahme nachgereichte Auflistung der Ereignisse, die der SMQ „Myokardinfarkt“ bzw. der SMQ „Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ zugehören (siehe Tabelle 1), zeigt, dass der Großteil der Ereignisse eindeutig MACE zuzuordnen ist. Da diese Ereignisse mehrheitlich zudem einen CTCAE-Grad von ≥ 3 aufweisen und / oder als schwerwiegendes Ereignis klassifiziert wurden und somit als Ereignis mit einem hohen Schweregrad gelten, ist die Darstellung als MACE in der Endpunktkategorie Mortalität / Morbidität sachgerecht.</p> <p>Zusätzlich reicht Accord zwei Sensitivitätsanalysen nach. Die detaillierten Ergebnisse (siehe Tabelle 2) sowie zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 1 bis Abbildung 8) sind am Ende dieser Stellungnahme zu finden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden nur MACE-Ereignisse berücksichtigt, die einen CTCAE-Grad von ≥ 3 aufweisen und somit schwere Ereignisse sind. Hier zeigt sich sowohl für die 	<p>Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre. Andererseits ergeben sich Implausibilitäten zu den in den Endpunkt eingehenden Ereignissen und deren Schweregraden. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus seiner Stellungnahme geht beispielsweise das Ereignis einer transienten ischämischen Attacke vom CTCAE-Grad 3 als schwere UE in die Auswertung ein, jedoch gibt es gemäß CTCAE keinen Grad 3 einer transienten ischämischen Attacke. Im Zusammenhang mit der fehlenden Adjudizierung kann somit kein Vorteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin abgeleitet werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>präspezifizierte¹ Definition von MACE (HR: 0,212 [0,055; 0,821]; p = 0,0247) als auch für die Analyse mit kardiovaskulärem Tod² (HR: 0,165 [0,033; 0,818]; p = 0,0273) ein statistisch signifikanter Vorteil von Relugolix.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweite Sensitivitätsanalyse umfasst nur als schwerwiegend eingestufte Ereignisse. Da für die Einschätzung als schwerwichtiges Ereignis eindeutige Kriterien festgelegt sind und diese Ereignisse gesondert gemeldet wurden (siehe Modul 4A, Anhang 4-E), kann trotz fehlender Adjudizierung von einer validen Einschätzung ausgegangen werden³. Bei dieser Sensitivitätsanalyse zeigte sich ebenfalls sowohl für die präspezifizierte Definition von MACE (HR: 0,165 [0,045; 0,608]; p = 0,0068) als auch für die Analyse mit kardiovaskulärem Tod (HR: 0,123 [0,026; 0,581]; p = 0,0081) ein statistisch signifikanter Vorteil von Relugolix. <p>Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Resultate der bereits im Dossier präsentierten Untersuchungen: Relugolix zeigt gegenüber Leuprorelin einen signifikanten Vorteil bei MACE, sodass hier ein beträchtlicher Zusatznutzen für Relugolix besteht.</p>	

1 Präspezifizierte Definition: Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts, der die Einzelkomponenten „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“, „Myokardinfarkt SMQ“ und „Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen SMQ“ enthält

2 Analyse mit kardiovaskulärem Tod: Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts, der die Einzelkomponenten „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“, „Myokardinfarkt SMQ“ und „Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen SMQ“ enthält

3 Ein schwerwichtiges Ereignis lag laut Studienprotokoll vor, wenn eines von 6 Kriterien erfüllt wurde. Zu diesen Kriterien zählten unter anderem Hospitalisierungen oder lebensbedrohliche Umstände. Jedes schwerwichtige Ereignis musste vom Sponsor an die nationalen Aufsichtsbehörden und somit einer unabhängigen Institution gemeldet werden.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zuordnung des Endpunkts MACE zur Nutzenkategorie Mortalität / Morbidität</p> <p><u>Position des IQWiG</u></p> <p>Unabhängig von der Akzeptanz des Endpunkts ordnet das IQWiG in seiner Nutzenbewertung MACE nicht der Kategorie Mortalität / Morbidität sondern der Kategorie Sicherheit zu.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmens</u></p> <p>Bei einem vorherigen Verfahren zu Empagliflozin wurde MACE ebenfalls als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erhoben, aber im Beschluss des G-BA der Endpunktkategorie „Mortalität / Morbidität“ zugeordnet [4]. Daher ist aufgrund der Verfahrenskonsistenz eine analoge Einordnung bei Relugolix angezeigt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Auswertung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -PR25</p> <p><u>Position des IQWiG</u></p> <p>Das IQWiG resümiert in verschiedenen Passagen des ersten Teils der Nutzenbewertung, dass das pharmazeutische Unternehmen die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -PR25 nicht sachgerecht ausgewertet hat. Als nicht sachgerechte Auswertung bezeichnet das IQWiG eine Responderanalyse mit einer Minimal Important Difference (MID) von 15 Punkten anstelle von 10 Punkten. Somit wurden diese Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, sodass für die Endpunktkategorien „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Morbidität“ mit Ausnahme des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) keine Angaben vorliegen.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmens</u></p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 und die Skalen Miktionsbeschwerden und hormonbehandlungsbezogene Symptome des EORTC QLQ-PR25 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Accord möchte anmerken, dass das pauschale Vorgehen des IQWiG und die daraus resultierende Nichtberücksichtigung der EORTC-Fragebögen unsachgemäß ist und daher eine Bewertung der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 und -PR25 in den Endpunktkategorien „Morbidity“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Nutzenbewertung angezeigt ist.</p> <p>So hat erstens, wie auch das IQWiG selbst ausführt, die Verwendung einer MID von 10 Punkten verglichen mit der Berücksichtigung von 15 Punkten nur bei wenigen Skalen einen Einfluss auf das Ergebnis. Für die Mehrheit der Skalen liegen somit bewertbare Auswertungen vor.</p> <p>Zweitens finden sich in Modul 4 des Dossiers für alle Skalen auch kontinuierliche Auswertungen mit Mittelwertdifferenzen. Diese hätten in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG bzw. der Modulvorlage alternativ zu den Responderanalysen für eine sachgerechte Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden können [5, 6].</p> <p>Drittens enthielten die vom IQWiG zitierten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ des G-BA zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers eine zusätzliche Passage, in der explizit auf die Vorgaben der Modulvorlage und somit die Verwendung einer Skalenspannweite von mindestens 15 % als Responsekriterium verwiesen wurde⁴. Somit wurden die EORTC-Fragebögen nach Maßstäben des Zeitpunkts der Dossiereinreichung sachgerecht ausgewertet.</p>	<p>Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pU für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.</p> <p>Für den Endpunkt Diarrhö erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin. Für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pU keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind</p>

⁴ Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung und -einreichung im Oktober 2022 enthalten diese FAQ des G-BA die folgende Passage „Für Nutzenbewertungsverfahren, deren Verfahrensstart nach der BMG-Genehmigung und der Veröffentlichung des Beschlusses vom 16.12.2021 über die Änderung der Modulvorlage im Bundesanzeiger beginnt, ist die neue Modulvorlage der Anlage II.6 (Stand 16.12.2021) zu verwenden“. Zwischen Oktober 2022 und dem 19.01.2023 ist diese Passage jedoch ersatzlos gestrichen worden.

Stellungnehmer: Accord Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt liegen im Rahmen des Dossiers aus den beschriebenen Gründen für die EORTC-Fragebögen bereits sachgerechte und bewertbare Auswertungen vor, die in der Nutzenbewertung innerhalb der Endpunktkategorien „Morbidität“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zu berücksichtigen wären.</p> <p>Dennoch kommt Accord der Position des IQWiG entgegen und reicht zusätzlich Responderanalysen mit der Relevanzschwelle von 10 Punkte für die betreffenden Skalen „Fatigue“, „Körperliche Funktion“, „Miktionsbeschwerden“ und „Nebenwirkungen der Hormontherapie“ nach, die die Ergebnisse der bisherigen Analysen bestätigen (siehe Tabelle 3 sowie die Abbildung 9 bis Abbildung 12). Relugolix und Leuprorelin weisen keine Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verschlechterung von 10 Punkten bei den Skalen „Fatigue“ (HR: 1,137 [0,932; 1,387]; p = 0,2046), „Körperliche Funktion“ (HR: 0,962 [0,736; 1,256]; p = 0,7753), „Miktionsbeschwerden“ (HR: 1,282 [0,993; 1,656]; p = 0,0568) und „Nebenwirkungen der Hormontherapie“ (HR: 1,047 [0,860; 1,274]; p = 0,6461) auf. Die Ergebnisse sind mit den ursprünglichen Analysen im Rahmen des Dossiers vergleichbar.</p>	<p>für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.</p> <p>Für den Endpunkt Inkontinenzhilfe erfasst mit dem EORTC QLQ-PR25 liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>[...]</p> <p>Hinsichtlich der Morbidität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität zeigen sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
<p>Anteil der zensierten Patienten <u>Position des IQWiG</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Die Änderung ist am besten mithilfe des Webarchives (web.archive.org) nachvollziehbar. Dort liegt ein Snapshot der betreffenden Seite mit dem Stand vom 06.10.2022 vor [7]. Dieser kann mit der aktuellen Website des G-BA verglichen werden, womit die Anpassung der aufgeführten Passage zum Stand 19.01.2023 deutlich wird [8].

Stellungnehmer: Accord Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG merkt an, dass die exakte Anzahl von Patienten, die bei den Time-To-Event-Analysen zu EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 bzw. -PR25 aufgrund fehlender Baseline-Werte nicht in die Auswertung eingingen, nicht genau zu benennen ist.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmens</u></p> <p>Accord möchte darauf hinweisen, dass die Anzahl der Patienten, die zu Tag 1 aufgrund fehlender Baseline-Werte zensiert wurden, durchaus aus den im Dossier präsentierten Auswertungen zu den Fragebögen bestimmt werden können. So liegen im Dossier kontinuierliche Analysen zu Mittelwertdifferenzen für alle Skalen der einzelnen Fragebögen vor, aus denen eindeutig die Anzahl an Patienten ohne einen Wert zu Baseline hervorgeht. Diese ist gleichbedeutend mit den an Tag 1 zensierten Patienten.</p> <p>Die Rücklaufquoten zu Baseline ergeben eine sehr niedrige Anzahl an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden. Dies betrifft beim EQ-5D VAS 3 Patienten (0,7 %), beim EORTC QLQ-C30 mit Ausnahme der Skala „Inkontinenzhilfe“ 6 Patienten (1,4 %) und beim EORTC QLQ-PR25 mit Ausnahme der Skala „Sexualfunktion“ 9 Patienten (2,6 %). Generell weisen mit Ausnahme der genannten Skalen „Inkontinenzhilfe“ und „Sexualfunktion“ alle Fragebögen eine Rücklaufquote von über 90 % zu allen Erhebungszeitpunkten auf, sodass valide Aussagen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich sind und belastbare Ergebnisse vorliegen.</p>	

Stellungnehmer: Accord Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kategorien unerwünschter Ereignisse</p> <p><u>Position des IQWiG</u></p> <p>In der Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass die im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse im SAP präspezifizierten SMQ wie z. B. „Ischämische Herzkrankheit“ oder „Osteoporose / Osteopenie“ im Dossier nicht dargestellt werden.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmens</u></p> <p>Um dieser Anmerkung nachzukommen, reicht Accord im Rahmen dieser Stellungnahme die Analysen zu den Kategorien unerwünschter Ereignisse, die im SAP definiert wurden, nach. Die Auswertungen zeigen dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich einer der Kategorien (siehe Tabelle 4). Somit ergeben sich keine Hinweise auf einen höheren Nutzen / Schaden von Relugolix.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Berücksichtigung der supportiven Endpunkte</p> <p><u>Position des IQWiG</u></p> <p>Die supportiven Endpunkte zur Endpunktkategorie „Morbidity“ werden vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht thematisiert.</p> <p><u>Position des pharmazeutischen Unternehmens</u></p> <p>Die Endpunkte zur Testosteronkonzentration und Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Ansprechrate basieren auf Laborparametern, sodass sie nach Vorgehen des IQWiG und des G-BA nicht als patientenrelevant gewertet werden. Allerdings können diese Endpunkte wichtige Argumente für die Therapieentscheidung in der Praxis darstellen, weshalb die Auswertungen im Dossier supportiv dargestellt wurden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Accord Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Relugolix zeigt dabei in der initialen, anhaltenden und wiederansteigenden Testosteronkonzentration sowie in der PSA-Ansprechrates und somit allen Endpunkten zum Therapieansprechen und zur Therapiesteuerung deutliche und statistisch signifikante Vorteile gegenüber Leuprorelin. Daher wäre eine Darstellung dieser Endpunkte in der Nutzenbewertung begrüßenswert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Accord Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alle Aspekte, die aus Sicht der Accord Healthcare GmbH bezüglich der Nutzenbewertung A22-108 anzumerken sind, wurden bereits in der ersten Tabelle aufgeführt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Accord Healthcare S.L.U. (2023): Orgovyx 120 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08.07.2022 [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Otto SJ, Schroder FH, de Koning HJ (2006): Risk of cardiovascular mortality in prostate cancer patients in the Rotterdam randomized screening trial. J Clin Oncol; 24(25):4184-9.
3. Ye Y, Zheng Y, Miao Q, Ruan H, Zhang X (2022): Causes of Death Among Prostate Cancer Patients Aged 40 Years and Older in the United States. Front Oncol; 12:914875.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin (D-214). [Zugriff: 24.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 4). [Zugriff: 23.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Metjodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5.November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Metjodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5.November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <http://web.archive.org/web/20221006140545/http://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>.

Ergebnisse der nachgereichten Analysen

Übersicht der einzelnen PT mit jeweiligem Schweregrad sowie Einordnung als SUE der SMQ „Myokardinfarkt“ und SMQ „Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ bei MACE

Tabelle 1: Übersicht der PT mit Einordnung als schweres (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis der SMQ „Myokardinfarkt“ sowie der SMQ „Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Behandlung	Preferred Term	Verbatim	Ausgang des UE	CTCAE-Grad	Einstufung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SMQ „Myokardinfarkt“					
Leuprorelin	Acute myocardial infarction	Non-ST elevation myocardial infarction	Abgeschlossen	3	Ja
Relugolix	Acute myocardial infarction	Non-ST elevation myocardial infarction	Abgeschlossen	3	Ja
Relugolix	Acute myocardial infarction	Non-ST elevation myocardial infarction	Abgeschlossen	3	Ja
Relugolix	Electrocardiogram ST segment elevation	ST-elevation	Abgeschlossen	1	Nein
SMQ „Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“					
Leuprorelin	Cerebrovascular insufficiency	Cerebral vascular insufficiency	Anhaltend	1	Nein
Leuprorelin	Cerebrovascular accident	Cerebral stroke	Abgeschlossen	3	Ja
Leuprorelin	Cerebral haemorrhage	Intraparenchymal cerebral hemorrhage	Abgeschlossen	3	Ja
Leuprorelin	Transient ischaemic attack	Transient ischaemic attack	Abgeschlossen	3	Ja
Leuprorelin	Transient ischaemic attack	Transient ischaemic attack	Abgeschlossen	1	Ja
Leuprorelin	Haemorrhage intracranial	Left temporal lobe hemorrhage	Abgeschlossen mit Folgeerkrankungen	2	Ja
Leuprorelin	Transient ischaemic attack	Transient ischaemic attack	Abgeschlossen	1	Nein
Relugolix	Aphasia	Dysphasia	Anhaltend	2	Nein

Auswertung der Sensitivitätsanalysen zu MACE

Tabelle 2: Ergebnisse der TTE-Analysen für die kombinierten Endpunkte und Einzelkomponenten des Endpunkts „MACE“ unter Berücksichtigung schwerer bzw. schwerwiegender Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Endpunkt	Studienarm	N	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Ausschließliche Berücksichtigung schwerer Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3					
MACE – Präspezifizierte Definition	Relugolix	427	3 (0,7)	0,212 [0,055;0,821]	0,0247
	Leuprorelin	213	7 (3,3)		
MACE – Analyse mit kardiovaskulärem Tod	Relugolix	427	2 (0,5)	0,165 [0,033;0,818]	0,0273
	Leuprorelin	213	6 (2,8)		
Jegliches Ereignis, das zum Tod führt	Relugolix	427	1 (0,2)	0,125 [0,014; 1,118]	0,0629
	Leuprorelin	213	4 (1,9)		
Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt	Relugolix	427	0 (0,0)	NC [NC; NC]	NC
	Leuprorelin	213	3 (1,4)		
Nichttödlicher Myokardinfarkt	Relugolix	427	2 (0,5)	0,995 [0,090;10,973]	0,9967
	Leuprorelin	213	1 (0,5)		
Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen	Relugolix	427	0 (0,0)	NC [NC; NC]	NC
	Leuprorelin	213	3 (1,4)		
Ausschließliche Berücksichtigung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)					
MACE – Präspezifizierte Definition	Relugolix	427	3 (0,7)	0,165 [0,045;0,608]	0,0068
	Leuprorelin	213	9 (4,2)		
MACE – Analyse mit kardiovaskulärem Tod	Relugolix	427	2 (0,5)	0,123 [0,026;0,581]	0,0081
	Leuprorelin	213	8 (3,8)		
Jegliches Ereignis, das zum Tod führt	Relugolix	427	1 (0,2)	0,125 [0,014; 1,118]	0,0629
	Leuprorelin	213	4 (1,9)		

Endpunkt	Studienarm	N	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt	Relugolix	427	0 (0,0)	NC [NC; NC]	NC
	Leuprorelin	213	3 (1,4)		
Nichttödlicher Myokardinfarkt	Relugolix	427	2 (0,5)	0,995 [0,090;10,973]	0,9967
	Leuprorelin	213	1 (0,5)		
Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen	Relugolix	427	0 (0,0)	NC [NC; NC]	NC
	Leuprorelin	213	5 (2,3)		

Die Operationalisierung der nachgereichten Analyse ist der Tabelle 4-26 in Modul 4A zu entnehmen. Der einzige Unterschied besteht darin, dass bei den vorliegenden Analysen alle Ereignisse mit einem CTCAE-Grad < 3 bzw. nicht schwerwiegende Ereignisse nicht berücksichtigt wurden. Obwohl diese Einschränkung keine Auswirkungen auf die Ergebnisse der Einzelkomponenten „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ und „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“ hat, wurden diese Angaben der Vollständig halber jeweils ergänzt. Der kombinierte Endpunkt „MACE – präspezifizierte Analyse“ wurde im Dossier als „Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts“ bezeichnet und enthält die Komponente „Jegliches Ereignis, das zum Tod führt“. Der kombinierte Endpunkt „MACE – Analyse mit kardiovaskulärem Tod“ wurde im Dossier als „Sensitivitätsanalyse des kombinierten Endpunkts“ bezeichnet und enthält die Komponente „Kardiovaskuläres Ereignis, das zum Tod führt“

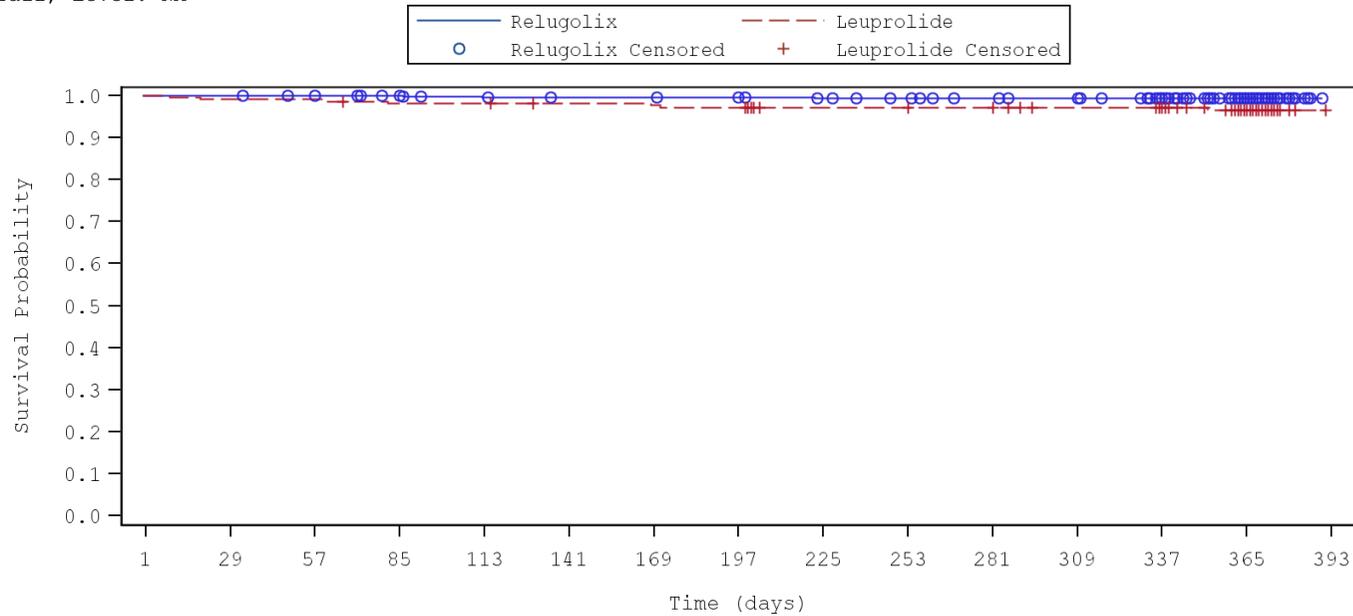
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure MC.T2MACE1U1.KM.SAFM0: Kaplan-Meier Curves of Time to Pre-defined Major Adverse Cardiovascular Events: CTCAE Grade >=3 (Safety Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	427	425	421	416	414	414	413	409	406	402	400	379	298	0
Leuprolide	213	211	211	208	208	205	204	203	198	198	197	191	185	147	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 0.212 (0.055, 0.821) Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)
 P-value: 0.0247 Leuprolide Median (95% CI): NE (NE, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_MC_KM.SAS

Date/time of run: 24JAN2023 16:49

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

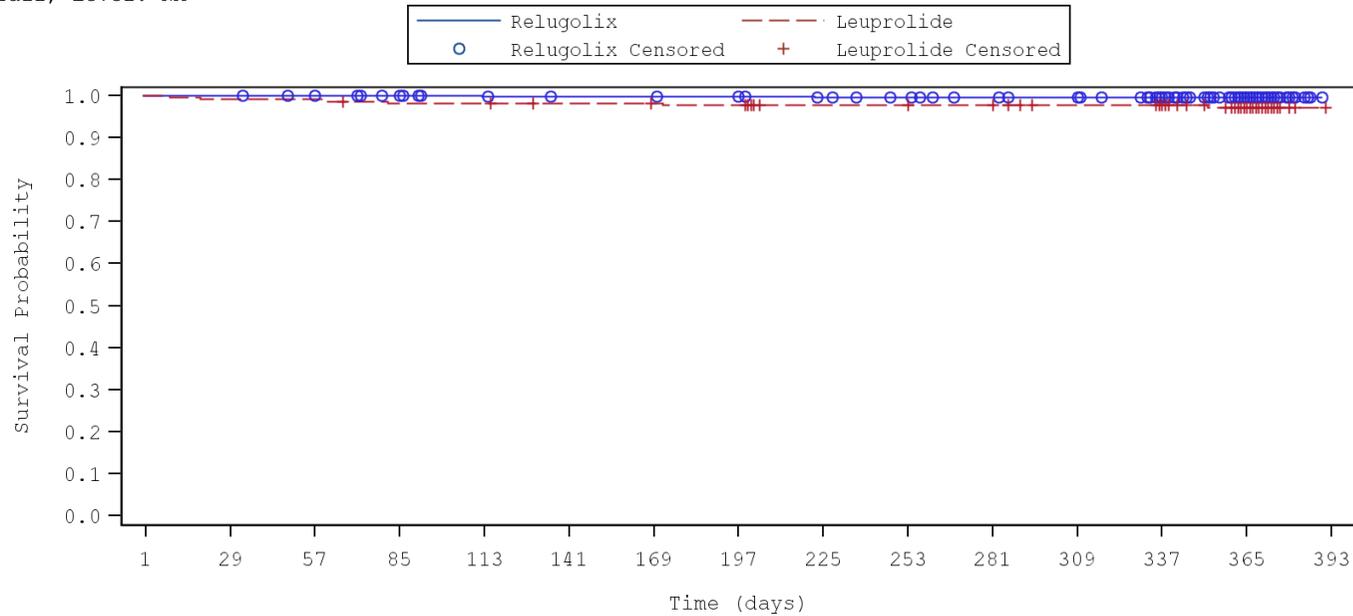
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für die präspezifizierte Definition des kombinierten Endpunkts MACE unter Berücksichtigung schwerer Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure MC.T2MACE2U1.KM.SAFM0: Kaplan-Meier Curves of Time to Post-hoc Defined Major Adverse Cardiovascular Events: CTCAE Grade >=3 (Safety Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	427	425	421	416	414	414	413	409	406	402	400	379	298	0
Leuprolide	213	211	211	208	208	205	204	203	198	198	197	191	185	147	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 0.165 (0.033, 0.818) Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)
 P-value: 0.0273 Leuprolide Median (95% CI): NE (NE, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_MC_KM.SAS

Date/time of run: 24JAN2023 16:49

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

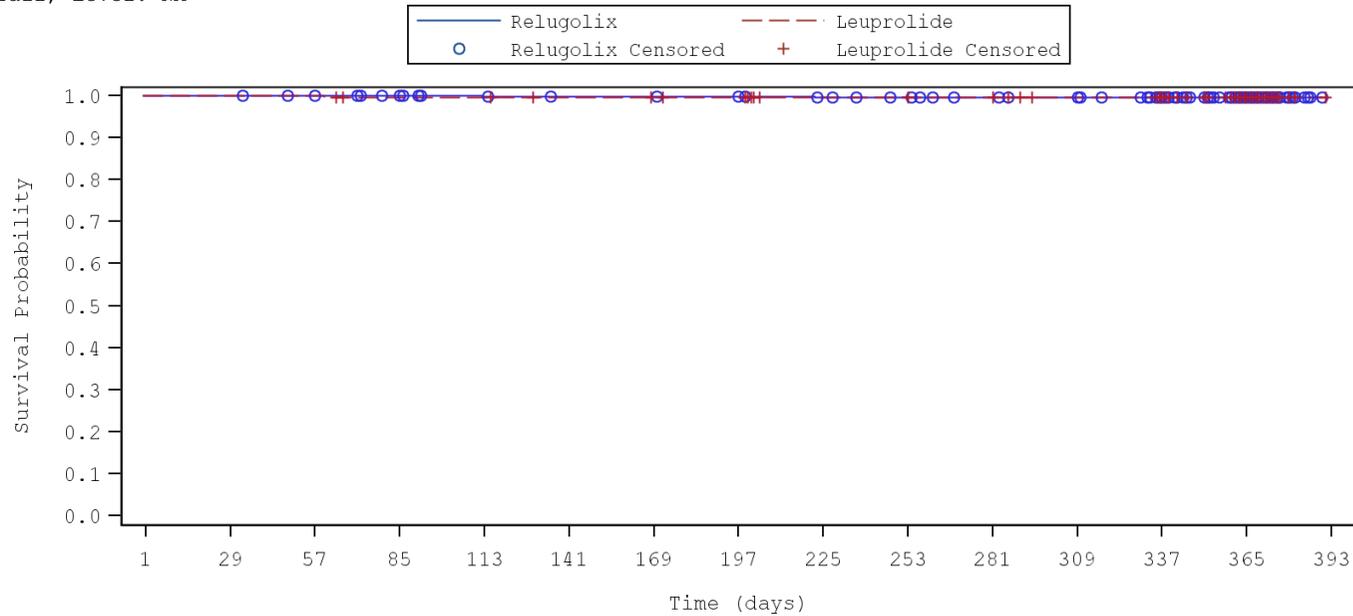
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für die Analyse mit kardiovaskulärem Tod des kombinierten Endpunkts MACE unter Berücksichtigung schwerer Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure MC.T2NDMIU1.KM.SAFM0: Kaplan-Meier Curves of Time to Non-deadly Myocardial Infarction: CTCAE Grade >=3 (Safety Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	427	425	421	416	414	414	413	409	406	402	400	379	298	0
Leuprolide	213	213	213	210	210	207	206	205	200	200	199	193	187	148	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 0.995 (0.090, 10.973) Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)
 P-value: 0.9967 Leuprolide Median (95% CI): NE (NE, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_MC_KM.SAS

Date/time of run: 24JAN2023 16:49

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

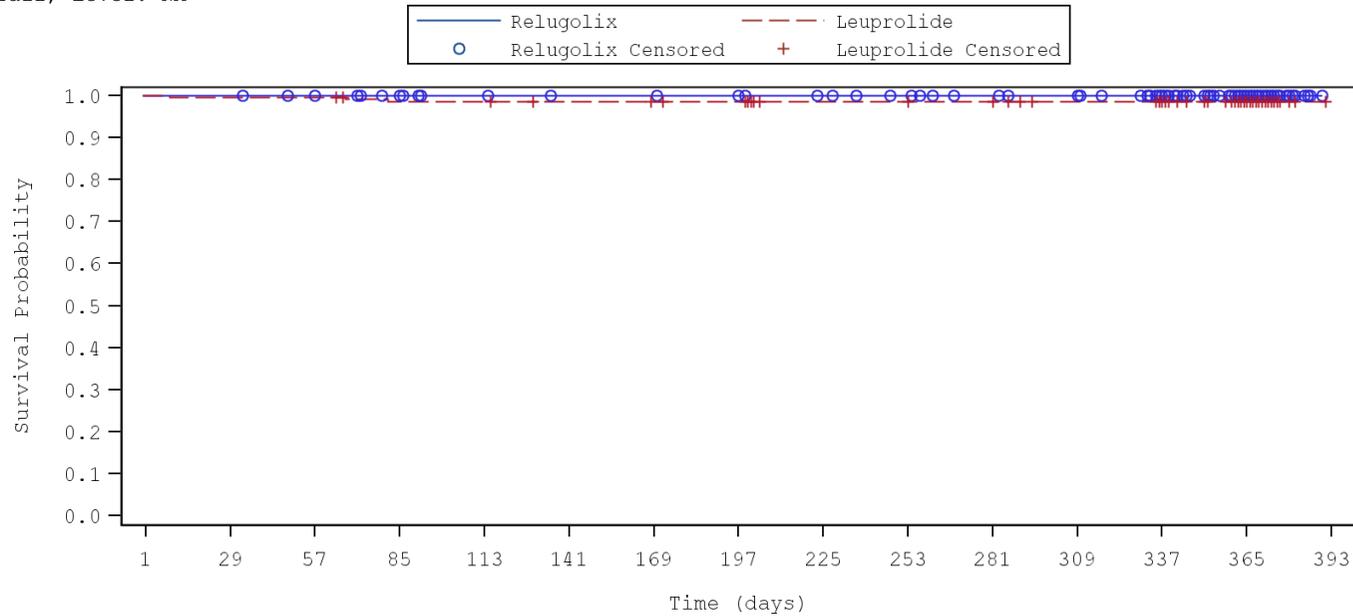
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ des Endpunkts MACE unter Berücksichtigung schwerer Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure MC.T2NDSTRKU1.KM.SAFM0: Kaplan-Meier Curves of Time to Non-deadly Stroke: CTCAE Grade >=3 (Safety Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	427	425	421	417	415	415	414	411	408	404	402	381	299	0
Leuprolide	213	212	212	208	208	205	204	203	198	198	197	191	185	147	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): NC (NC, NC)

Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)

P-value: NC

Leuprolide Median (95% CI): NE (NE, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_MC_KM.SAS

Date/time of run: 24JAN2023 16:49

Data Cut Date: 23SEP2020

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Page 1 of 1

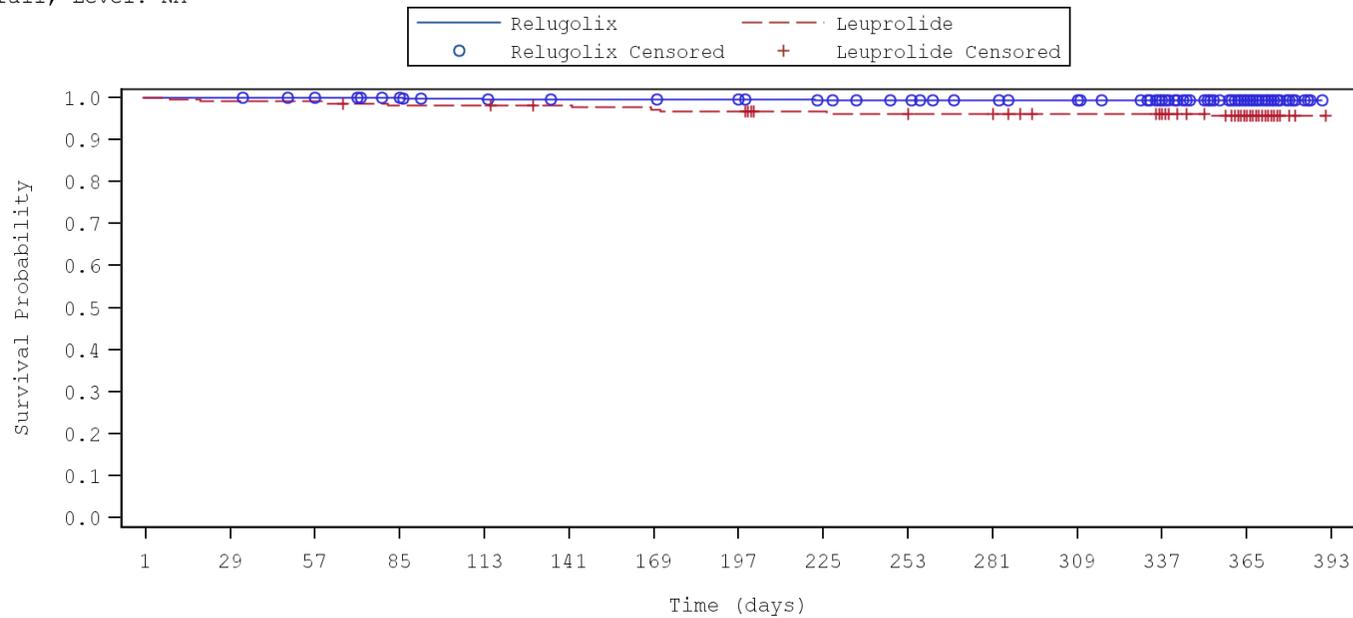
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ des Endpunkts MACE unter Berücksichtigung schwerer Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure MC.T2MACE1U2.KM.SAFM0: Kaplan-Meier Curves of Time to Pre-defined Major Adverse Cardiovascular Events: Serious Events (Safety Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	427	425	421	416	414	414	413	409	406	402	400	379	298	0
Leuprolide	213	211	211	208	208	205	203	202	198	197	196	190	184	146	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 0.165 (0.045, 0.608) Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)
 P-value: 0.0068 Leuprolide Median (95% CI): NE (NE, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_MC_KM.SAS

Date/time of run: 24JAN2023 16:49

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

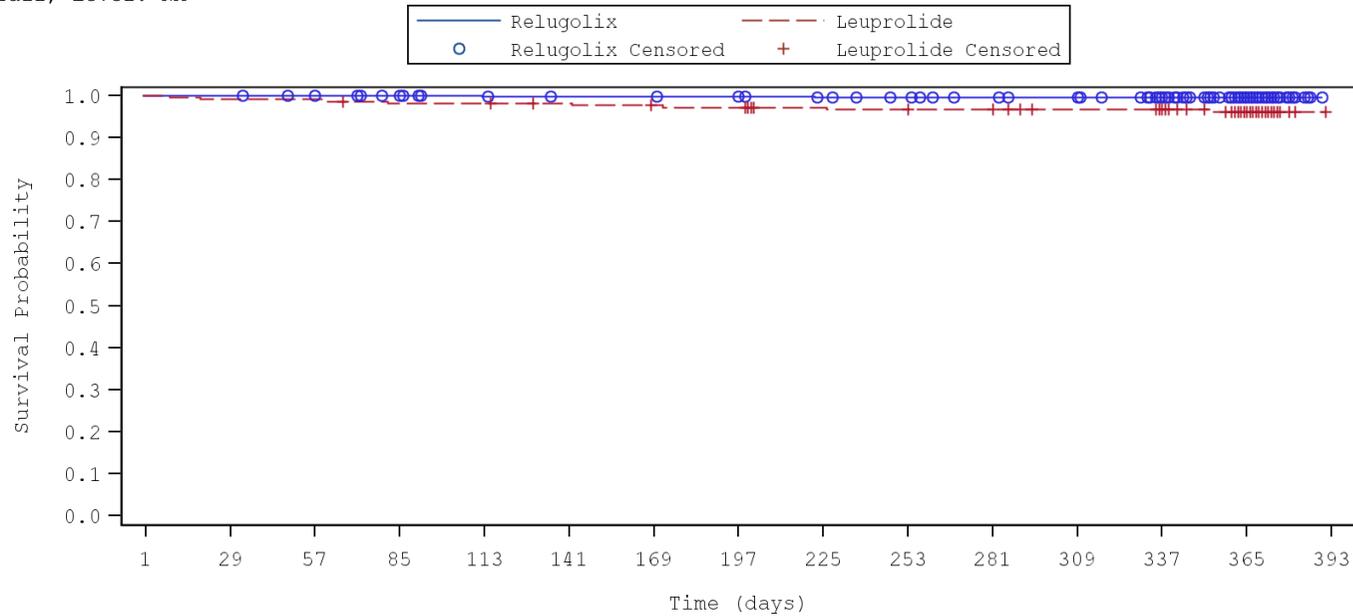
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für die präspezifizierte Definition des kombinierten Endpunkts MACE unter Berücksichtigung schwerwiegender Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure MC.T2MACE2U2.KM.SAFM0: Kaplan-Meier Curves of Time to Post-hoc Defined Major Adverse Cardiovascular Events: Serious Events (Safety Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	427	425	421	416	414	414	413	409	406	402	400	379	298	0
Leuprolide	213	211	211	208	208	205	203	202	198	197	196	190	184	146	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 0.123 (0.026, 0.581) Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)
 P-value: 0.0081 Leuprolide Median (95% CI): NE (NE, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_MC_KM.SAS

Date/time of run: 24JAN2023 16:49

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

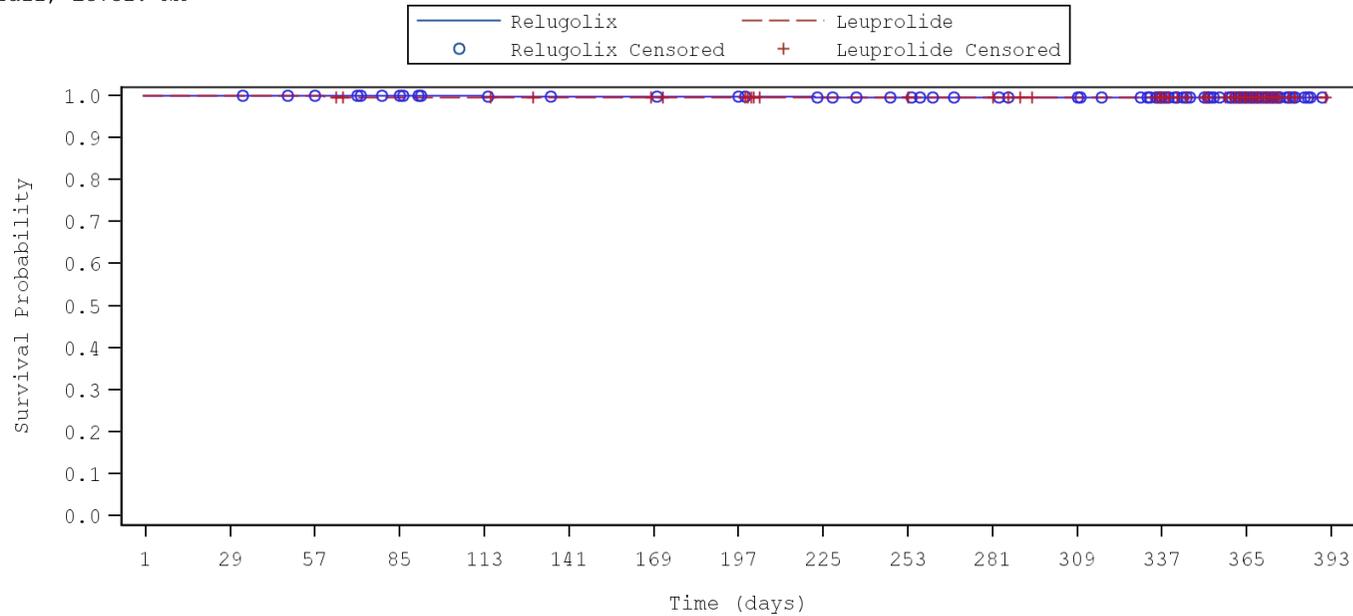
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für die Analyse mit kardiovaskulärem Tod des kombinierten Endpunkts MACE unter Berücksichtigung schwerwiegender Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure MC.T2NDMIU2.KM.SAFM0: Kaplan-Meier Curves of Time to Non-deadly Myocardial Infarction: Serious Events (Safety Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	427	425	421	416	414	414	413	409	406	402	400	379	298	0
Leuprolide	213	213	213	210	210	207	206	205	200	200	199	193	187	148	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 0.995 (0.090, 10.973) Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)
 P-value: 0.9967 Leuprolide Median (95% CI): NE (NE, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_MC_KM.SAS

Date/time of run: 24JAN2023 16:49

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

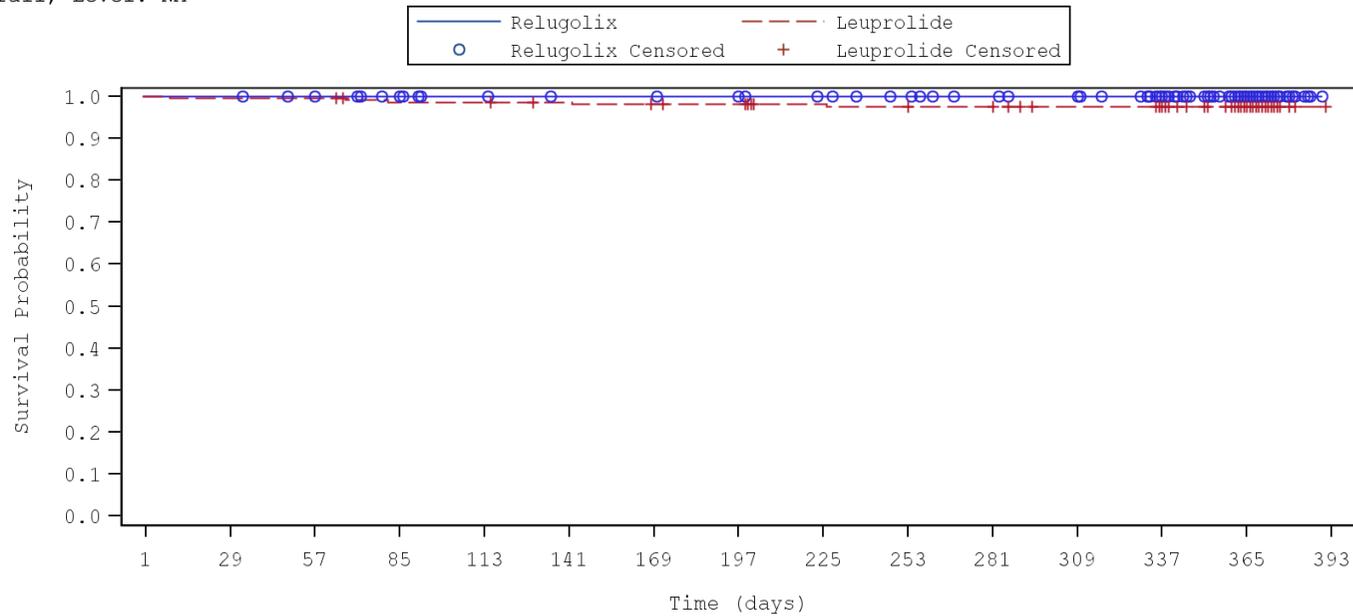
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente „Nichttödlicher Myokardinfarkt“ des Endpunkts MACE unter Berücksichtigung schwerwiegender Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure MC.T2NDSTRKU2.KM.SAFM0: Kaplan-Meier Curves of Time to Non-deadly Stroke: Serious Events (Safety Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	427	425	421	417	415	415	414	411	408	404	402	381	299	0
Leuprolide	213	212	212	208	208	205	203	202	198	197	196	190	184	146	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): NC (NC, NC)

Relugolix Median (95% CI): NE (NE, NE)

P-value: NC

Leuprolide Median (95% CI): NE (NE, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_MC_KM.SAS

Date/time of run: 24JAN2023 16:49

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für die Einzelkomponente „Nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen“ des Endpunkts MACE unter Berücksichtigung schwerwiegender Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Auswertung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -PR25

Tabelle 3: Ergebnisse der TTE-Analysen „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 / -PR25 um 10 Punkte“ (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

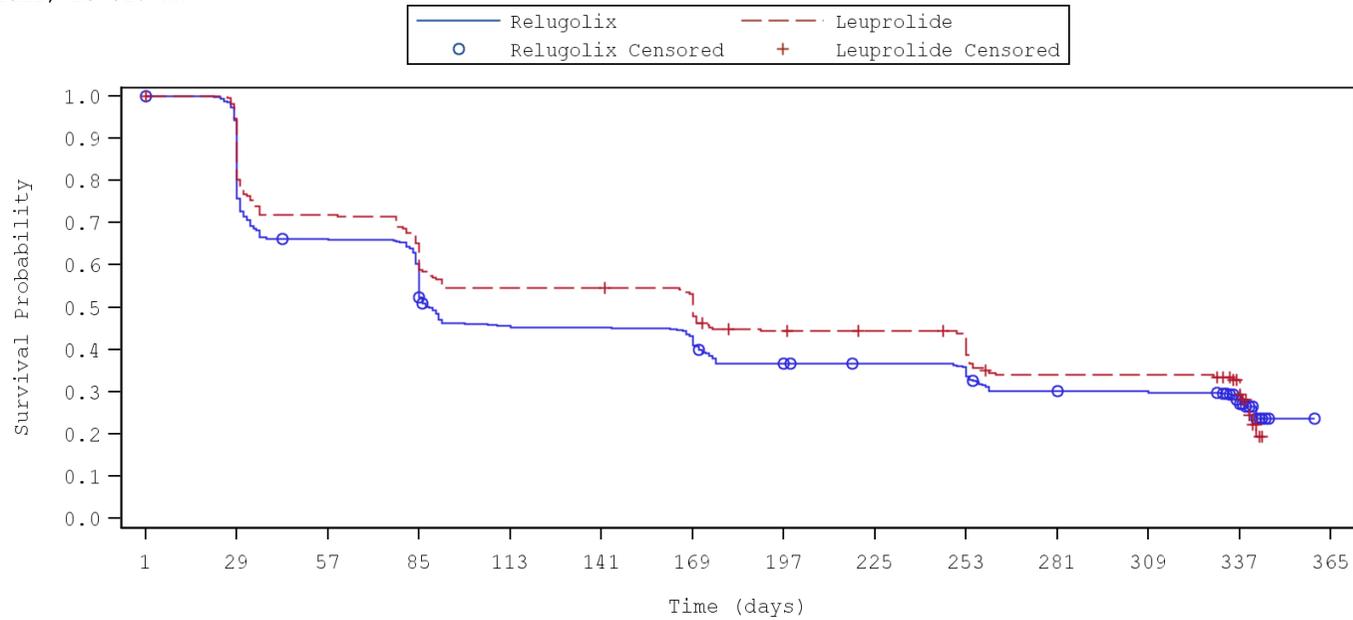
Skala	Studienarm	N	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Fatigue	Relugolix	427	304 (71,2)	1,137 [0,932; 1,387]	0,2046
	Leuprorelin	213	147 (69,0)		
Körperliche Funktion	Relugolix	427	159 (37,2)	0,962 [0,736; 1,256]	0,7753
	Leuprorelin	213	82 (38,5)		
Miktionsbeschwerden	Relugolix	427	199 (46,6)	1,282 [0,993; 1,656]	0,0568
	Leuprorelin	213	84 (39,4)		
Nebenwirkungen der Hormontherapie	Relugolix	427	308 (72,1)	1,047 [0,860; 1,274]	0,6461
	Leuprorelin	213	150 (70,4)		
<p>Die nachgereichten Responseanalysen für die Skalen „Fatigue“, „Körperliche Funktion“, „Miktionsbeschwerden“ und „Nebenwirkungen der Hormontherapie“ wurden äquivalent zu den in Modul 4A beschriebenen Analysen durchgeführt, wobei einzig eine MID von 10 % anstelle von 15 % der Skalenspannweite berücksichtigt wurde. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist den Tabellen 4-35, 4-46, 4-62 und 4-69 in Modul 4A zu entnehmen.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis</p>					

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure QS.T2FAT10.KM.MITTM0: Kaplan-Meier Curves of Time to at least 10 % (10 points) Increase in EORTC-QLQ-C30 Fatigue Scale Score (mITT Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	394	276	251	188	187	178	150	147	144	120	119	83	0
Leuprolide	213	196	149	135	113	113	109	89	87	85	64	64	47	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 1.137 (0.932, 1.387) Relugolix Median (95% CI): 88.0 (85.0, 144.0)
 P-value: 0.2046 Leuprolide Median (95% CI): 169.0 (89.0, 253.0)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_QS_KM.SAS

Date/time of run: 20JAN2023 12:42

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

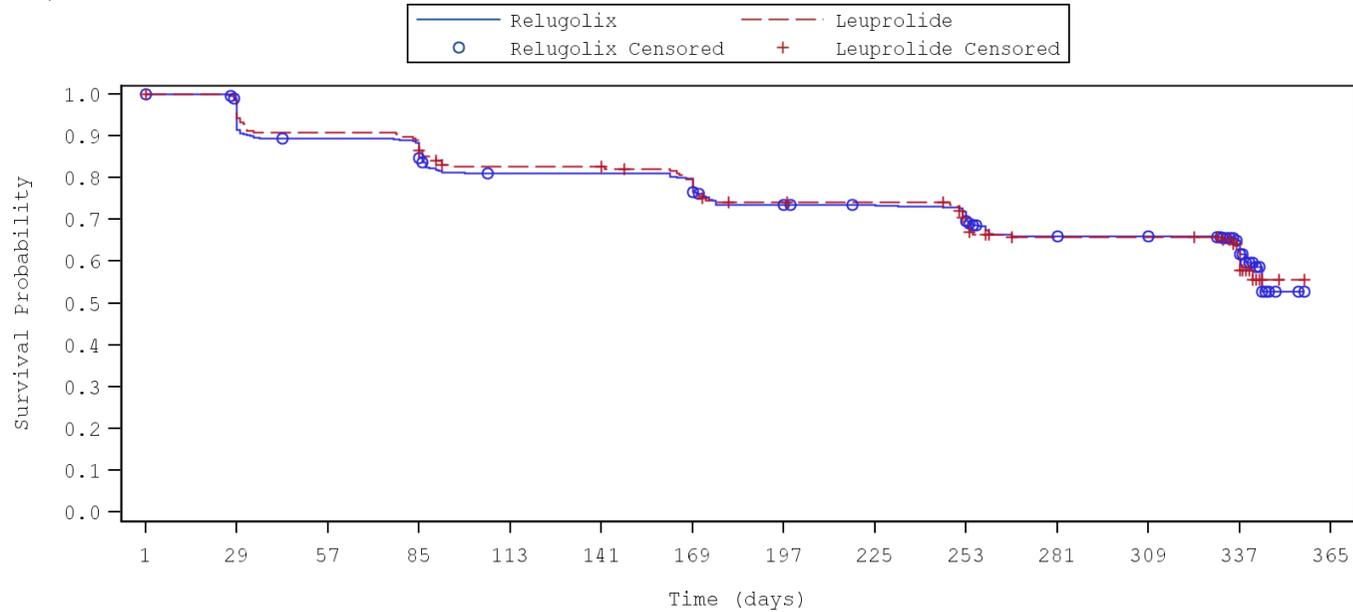
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte“ der Skala Fatigue (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure QS.T2PHYS10.KM.MITTM0: Kaplan-Meier Curves of Time to at least 10 % (10 points) Decrease in EORTC-QLQ-C30 Physical Functioning Scale Score (mITT Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	412	371	367	331	331	326	299	296	289	260	259	186	0
Leuprolide	213	204	188	184	168	168	160	147	146	136	122	122	94	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 0.962 (0.736, 1.256) Relugolix Median (95% CI): NE (344.0, NE)
 P-value: 0.7753 Leuprolide Median (95% CI): NE (341.0, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_QS_KM.SAS

Date/time of run: 20JAN2023 12:42

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

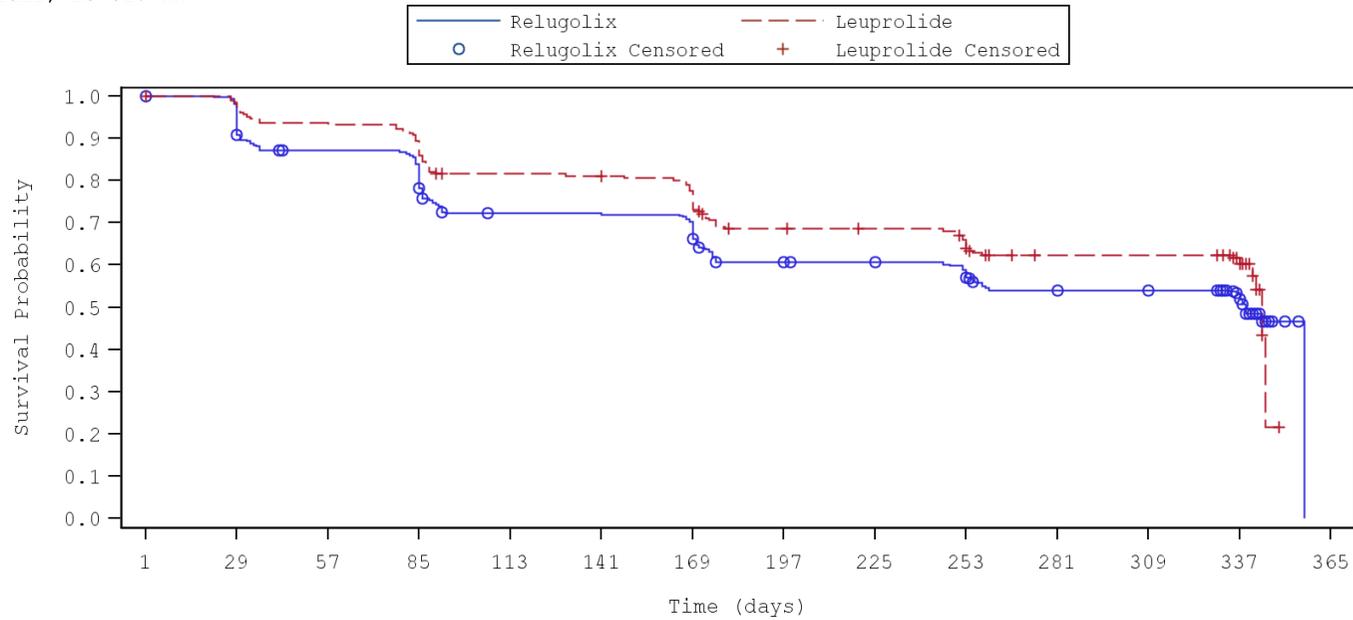
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für „Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um 10 Punkte“ der Skala körperliche Funktion (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure QS.T2URIN10.KM.MITTM0: Kaplan-Meier Curves of Time to at least 10 % (10 points) Increase in EORTC-QLQ-PR25 Urinary Symptoms Scale Score (mITT Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	405	357	344	290	290	282	240	238	230	206	205	147	0
Leuprolide	213	203	193	184	165	164	156	135	133	127	114	114	87	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 1.282 (0.993, 1.656) Relugolix Median (95% CI): 339.0 (259.0, NE)
 P-value: 0.0568 Leuprolide Median (95% CI): 344.0 (341.0, NE)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_QS_KM.SAS

Date/time of run: 20JAN2023 12:42

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

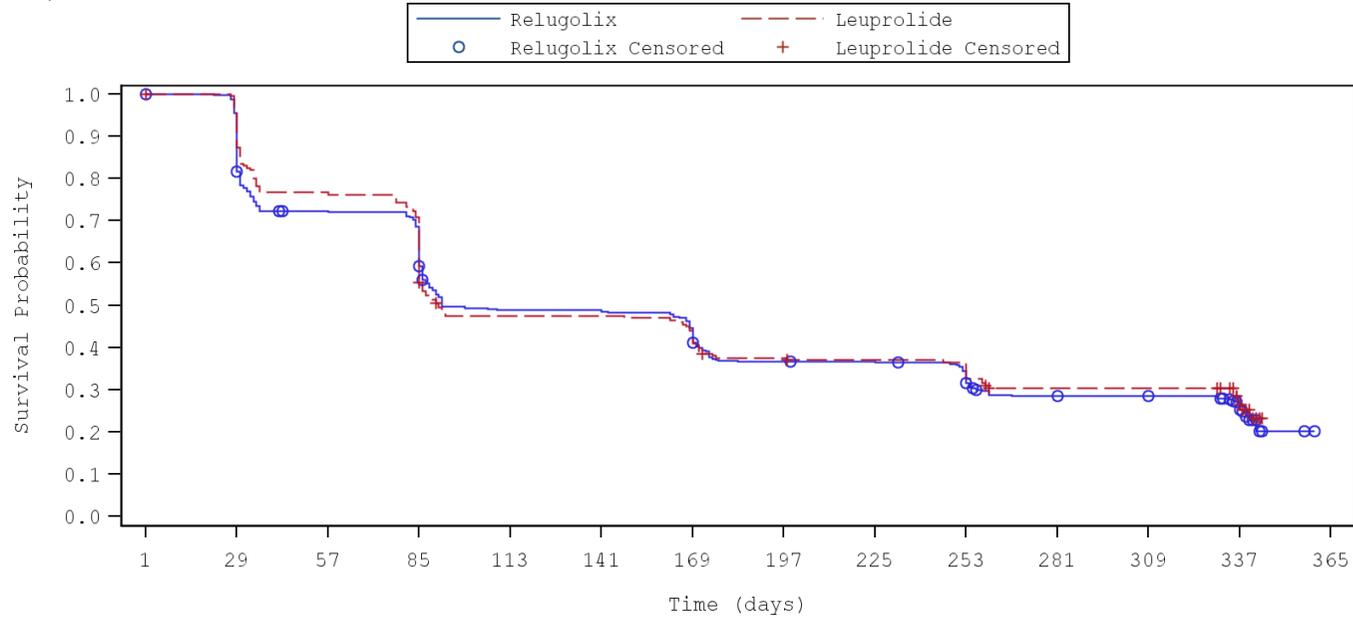
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 10 Punkte“ der Skala Miktionsbeschwerden (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Myovant Sciences, Inc.: HERO AMNOG

Figure QS.T2HRMN10.KM.MITTM0: Kaplan-Meier Curves of Time to at least 10 % (10 points) Increase in EORTC-QLQ-PR25 Hormonal Treatment-related Symptoms Scale Score (mITT Non-Metastatic Population)

Study: HERO

Subgroup: Overall, Level: NA



No. of Patients at Risk

Relugolix	427	394	296	281	197	197	180	147	146	136	109	108	81	0
Leuprolide	213	197	158	146	96	96	89	75	73	72	57	57	43	0

Relugolix vs Leuprolide

Hazard Ratio (95% CI): 1.047 (0.860, 1.274) Relugolix Median (95% CI): 92.0 (88.0, 168.0)
 P-value: 0.6461 Leuprolide Median (95% CI): 91.0 (85.0, 169.0)

SOURCE: \Studies\MYV\MYV104\Analysis\Prod\Progs\Fig_QS_KM.SAS

Date/time of run: 20JAN2023 12:42

Analysis Plan: 11MAY2022

Confidential

Data Cut Date: 23SEP2020

Page 1 of 1

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für „Verschlechterung des EORTC QLQ-PR25 um 10 Punkte“ der Skala Nebenwirkungen der Hormontherapie (Studie HERO, finale Analyse, mITT-Population, Teilpopulation b))

Auswertung der Kategorien unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4: Ergebnisse der binären Analysen zu den Kategorien unerwünschter Ereignisse (Studie HERO, finale Analyse, Safety-Population, Teilpopulation b))

Kategorie	Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Osteoporose / Osteopenie SMQ (broad) ¹	Relugolix	427	12 (2,8)	0,998 [0,380; 2,622] 0,998 [0,369; 2,696] 0,000 [-0,027; 0,027]	1,0000
	Leuprorelin	213	6 (2,8)		
Torsades de Pointes / QT-Verlängerung SMQ (broad)	Relugolix	427	9 (2,1)	2,245 [0,489; 10,298] 2,272 [0,486; 10,607] 0,012 [-0,007; 0,030]	0,3523
	Leuprorelin	213	2 (0,9)		
Medikamentenbedingte Lebererkrankung SMQ (narrow)	Relugolix	427	28 (6,6)	1,074 [0,568; 2,031] 1,080 [0,547; 2,130] 0,005 [-0,035; 0,044]	1,0000
	Leuprorelin	213	13 (6,1)		
Hyperglykämie / Neuauftreten von Diabetes Mellitus SMQ (narrow)	Relugolix	427	22 (5,2)	0,784 [0,409; 1,501] 0,772 [0,387; 1,541] -0,014 [-0,054; 0,025]	0,4702
	Leuprorelin	213	14 (6,6)		
Dyslipidämie SMQ (broad)	Relugolix	427	15 (3,5)	1,871 [0,629; 5,567] 1,902 [0,624; 5,804] 0,016 [-0,009; 0,042]	0,3268
	Leuprorelin	213	4 (1,9)		
Ischämische Herzerkrankung SMQ (broad)	Relugolix	427	7 (1,6)	1,164 [0,304; 4,456] 1,167 [0,299; 4,557] 0,002 [-0,018; 0,022]	1,0000
	Leuprorelin	213	3 (1,4)		
Vasomotorische Symptome ²	Relugolix	427	246 (57,6)	1,031 [0,892; 1,191] 1,074 [0,771; 1,496] 0,017 [-0,064; 0,099]	0,7347
	Leuprorelin	213	119 (55,9)		
Depression und Suizid / Selbstverstümmelung SMQ (broad)	Relugolix	427	17 (4,0)	0,942 [0,427; 2,078] 0,940 [0,412; 2,145] -0,002 [-0,035; 0,030]	1,0000
	Leuprorelin	213	9 (4,2)		

Kategorie	Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Überempfindlichkeit SMQ (narrow),	Relugolix	427	30 (7,0)	1,069 [0,579; 1,973]	1,0000
	Leuprorelin	213	14 (6,6)	1,074 [0,557; 2,072] 0,005 [-0,037; 0,046]	

¹ Zudem wurden alle PT, die die Begriffe „Fraktur“ enthielten, berücksichtigt, Die Begriffe „Zahnabbruch“ und „Penisfraktur“ wurden ausgeschlossen.

² Umfasste die fünf PT: Hyperhidrose, Hitzegefühl, Hitzewallung, Nachtschweiß oder Gesichtsrötungen.

Die nachgereichten binären Analysen zu den im SAP definierten Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden äquivalent zu den in Modul 4A für die Sicherheit beschriebenen Analysen durchgeführt. Patienten mit mehreren Ereignissen wurden nur einmal gezählt. Die Auswertungen umfassen Angaben zu OR, RR und RD inkl. 95%-KI. Das OR mit dazugehörigem KI wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlungsgruppe als Kovariate und sowohl das RR auch die RD mit dazugehörigem KI mittels eines unstratifizierten Ansatzes unter Annahme einer Normalverteilung berechnet. Die Berechnung des p-Werts basierte auf dem Fisher's-exact-Test. Eine Kontinuitätskorrektur wurde für die Berechnung des OR und RR durchgeführt, falls kein Ereignis oder 100 % Response bzw. Non-Response in einer Behandlungsgruppe auftrat.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	27.01.2023
Stellungnahme zu	Relugolix / Orgovyx®
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Accord Healthcare GmbH und die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Relugolix, zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, zur Kenntnis genommen. (1)</p> <p>Takeda ist der Zulassungsinhaber mehrerer Arzneimittel mit dem Wirkstoff Leuprorelin als Depot-Spritzen (ENANTONE®, TRENANTONE®, SIXANTONE®), welche unter anderem zur Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom zugelassen sind. Die hierfür zugelassenen Dosierungen von Leuprorelinacetat in der Retardmikrokapsel-Galenik sind für das 1-Monatsdepot 3,75 mg, für das 3-Monatsdepot 11,25 mg und für das 6-Monatsdepot 30 mg. (2-4)</p> <p>Nicht alle im Markt befindlichen GnRH-Agonisten besitzen ein zugelassenes „gleich breites Indikationsspektrum“ (z.B. zugelassen in Kombination zur Strahlentherapie in unterschiedlichen Stadien, oder besitzen eine eingeschränkte Zulassung, z.B. „nur“ zur palliativen Therapie).</p> <ul style="list-style-type: none">• ORGOVYX® ist ausschließlich indiziert „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom“.	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Enantone[®]/Trenantone[®]/Sixantone[®] (Leuprorelinacetat in Retardmikrokapsel-Galenik; folgend abgekürzt als ENA/TRE/SIX) haben ein breiteres zugelassenes Indikationsspektrum. Da in Deutschland zu über 90% das 3-Monatsdepot (TRE) im Vergleich zum 1-Monatsdepot (ENA) und zum 6-Monatsdepot (SIX) zur Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt wird, beziehen wir uns in der folgenden Stellungnahme mit unseren Aussagen stellvertretend auf das 3-Monatsdepot (Trenantone[®]/TRE) mit der zur Therapie des Prostatakarzinoms zugelassenen Dosierung von 11,25 mg. TRE ist zusätzlich zugelassen zur Diagnostik der Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms zur Beurteilung der Notwendigkeit von hormonsupprimierenden/hormonablativen Maßnahmen und zusätzlich zugelassen in Kombination (neoadjuvant, begleitend zur und nach) zur Strahlentherapie (sowohl beim lokal fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinom, als auch beim lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinom des mittleren- und Hoch-Risiko-Profiles). (3) <p>Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt.</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung für den Wirkstoff Relugolix.</p>	
<p>Zusammenfassend hält Takeda die Nutzenbewertung des IQWiG für nachvollziehbar, dass für Relugolix keine Überlegenheit hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit in Bezug auf patientenrelevante Parameter mittels der HERO-Studie gezeigt werden kann.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Bewertung steht auch im Einklang mit der Einschätzung des CHMP. Aus dem Bewertungsbericht des CHMP wird ersichtlich, dass Intention der Zulassung von Relugolix eine Erweiterung des Therapiearmamentariums war, man aber auch kritisch die möglichen Vor- und Nachteile einer oralen ADT im Vergleich zu den in der Therapie etablierten Depot-Formulierungen betrachtet: <i>„However, oral ADT is not without its own drawbacks. Depot formulation can offer reliable, sustained plasma delivery without reliance on patient adherence, interactions with other oral medications, or gastrointestinal absorption. The bothersome side-effect profile of ADT may lead to earlier cessation or interruption of oral therapy by patients. Furthermore, while in studies good adherence to oral dosing of medications may be shown, real-life compliance to long-term daily dosing is likely to be less optimal. Lastly, it is unclear if more rapid testosterone recovery would make the drug effect of the same nominal duration as in trials using GnRH agonist depot injection-based treatment (Sachdev et al. Eur Urol. 2020), and a shorter duration of testosterone suppression with relugolix (due to faster testosterone recovery) could lead to undertreatment given that cancer control has been associated with the duration of testosterone suppression (Mahal et al. Eur Urol. 2020). In conclusion, whereas there is perhaps not a high unmet medical need for an oral formulation of a GnRH receptor agonist [Anmerkung: möglicherweise ist hier “antagonist” gemeint], it can be considered a valuable addition to the treatment armamentarium for advanced hormone-dependent prostate cancer.”</i> (5)</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. I.32 Abschnitt I 3.1.3 Zeile 16-21	<p><u>Anmerkung IQWiG:</u> „Der pU gibt darüber hinaus an, dass das Behandlungsschema von Relugolix und Leuprorelin der Studie HERO der in Deutschland zugelassenen Dosierung entspricht. Leuprorelin sei darüber hinaus das in der Praxis am häufigsten eingesetzte Mittel zur Testosteronsuppression, sodass in der Studie HERO Relugolix mit dem momentanen Standard der ADT verglichen werde. Folglich seien die Ergebnisse der Studie HERO auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.“</p> <p><u>Takeda:</u> Die Aussage von Accord Healthcare, dass Leuprorelin das in der Praxis am häufigsten eingesetzte Mittel zur Testosteronsuppression ist, ist korrekt. Allerdings trifft diese Aussage nur für den Wirkstoff Leuprorelin im Allgemeinen zu, jedoch nicht für das in der HERO-Studie für Deutschland (EU) ausgewählte Prüfpräparat und das damit verbundene Behandlungsschema. In der HERO-Studie wurde aus der Reihe der Leuprorelin-Präparate das Produkt Eligard® mit der zugelassenen Dosierung von 22,5 mg (3-Monats-Depot) als Prüfpräparat gewählt (6). Dieses wird in Deutschland deutlich seltener zur Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt als z.B. das Leuprorelin-Präparat Trenantone® von</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Takeda (3-Monats-Depot) mit der zugelassenen Dosierung von 11,25 mg (3). Dies belegen aktuelle Verordnungsdaten.</p> <p>Insofern ist die von Accord Healthcare getroffene Aussage "... sodass in der Studie HERO Relugolix mit dem momentanen Standard der ADT verglichen werde. Folglich seien die Ergebnisse der Studie HERO auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar" nicht zutreffend.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ergebnisse der HERO-Studie sind nur bedingt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	
Modul 1, S. 16	<p><u>Anmerkung Accord:</u></p> <p>„Somit treten unter einer Behandlung mit Relugolix signifikant weniger schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der zVT auf. Das 95-%-KI des HR liegt für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation b) vollständig unterhalb von 0,9. Aufgrund dessen ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Relugolix gegenüber Leuprorelin im nutzenbewertungsrelevanten Endpunkt „MACE“.“</p> <p><u>Takeda:</u></p>	<p><i>Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)</i></p> <p>Der kombinierte Endpunkt MACE wird in der Studie HERO mit folgenden Einzelkomponenten definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jegliches Ereignis, das zum Tod führt - „nichttödlicher Myokardinfarkt“, erfasst mittels standardisierter MedDRA-Abfrage (SMQ) „Herzinfarkt“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse - „nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen“, erfasst mittels der SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind bekanntlich in der typischen Prostatakarzinom-Patientengruppe (Männer über 70) weit verbreitet. Prostatakrebs führt an sich zu einem weiteren erhöhten kardiovaskulären Risiko. Darüber hinaus kann jede Androgen-Deprivations-Therapie (ADT, auch chirurgische ADT) dieses Risiko erhöhen, z.B. durch Gewichtszunahme in Verbindung mit erhöhter Insulinresistenz. (6)</p> <p>Insgesamt sind die Daten zu den unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen aus der HERO-Studie in der vorliegenden Form nicht zu bewerten.</p> <p>Die HERO-Studie ist nicht geeignet, um einen möglichen Unterschied im kardiovaskulären Risikoprofil zwischen GnRH-Agonisten und -Antagonisten zu belegen. Die Studiendauer und die untersuchte Gesamtzahl der Patienten reichen nicht aus, um Unterschiede zwischen den CV-Ereignissen bestätigen zu können: <i>“However, the study was not powered to make distinctions in CV events. The reporting of CV events was based on a descriptive analysis of the non-adjudicated adverse events. The incidence of ischemic heart disease was reported as 2.4% for relugolix compared with 1.6% for leuprolide. The reported any-grade MACE incidence was 2.9% for relugolix versus 6.2% for leuprolide. Importantly, the incidences of grade 3 or 4 MACEs were identical (1.3%) [37]. Because the incidence of MACE grades 3 and 4 were identical</i></p>	<p>zerebrovaskuläre Zustände“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse</p> <p>In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Endpunkt MACE vor, unter anderem eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Komponente „jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ durch die Komponente „kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen“ ersetzt wurde. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen.</p> <p>Für den kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich unter Berücksichtigung von nur SUEs oder nur schweren UEs jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Relugolix gegenüber Leuprorelin.</p> <p>[...]</p> <p>In Bezug auf den Endpunkt MACE hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme zwar verschiedene in der Nutzenbewertung des IQWiG adressierte Unsicherheiten zur Messicherheit dieses Endpunkts aufgelöst, andere Unsicherheiten bleiben jedoch bestehen. Einerseits verbleibt die Unsicherheit, ob für alle Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>between the 2 treatments and there was no adjudication by blinded clinical event reviewers, the clinical relevance of the difference in the incidence of all MACE events with relugolix compared with leuprolide should be treated with caution.” “The HERO study[37], however, defined MACEs differently from the Keating et al.[15] study and other phase 3 hormonal drug trials, making direct comparisons challenging.”</i> (6) Zudem erfolgte keine Stratifizierung der Patienten anhand der kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Risikofaktoren, obwohl über 90% der Patienten zu Beginn der Studie mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen (Relugolix 91,2% vs. Leuprorelin 94,2%). (7)</p> <p>Ein aktueller Review aus der Arbeitsgruppe von Klotz et al. beschreibt das kardiovaskuläre Risiko im Allgemeinen als Risiko der ADT und der daraus resultierenden und beabsichtigten Testosteronsuppression, und nicht abhängig von der Substanzklasse GnRH-Agonist oder Antagonist. Sie empfehlen diese Patienten engmaschig zu beobachten und allgemein zur Verbesserung der kardiovaskulären Gesundheit aufzuklären und zu bewegen: <i>„With respect to coronary heart disease, ischemic heart disease, myocardial infarction, stroke, or sudden cardiac death, current evidence has failed to demonstrate a significant difference between antagonists and agonists. Cardiovascular risks in patients should be mitigated by regular monitoring of blood pressure, blood</i></p>	<p>vorgelegten Teilpopulation eine lokale Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre. Andererseits ergeben sich Implausibilitäten zu den in den Endpunkt eingehenden Ereignissen und deren Schweregraden. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus seiner Stellungnahme geht beispielsweise das Ereignis einer transienten ischämischen Attacke vom CTCAE-Grad 3 als schwere UE in die Auswertung ein, jedoch gibt es gemäß CTCAE keinen Grad 3 einer transienten ischämischen Attacke. Im Zusammenhang mit der fehlenden Adjudizierung kann somit kein Vorteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>glucose, and lipids, as well as counseling patients to abstain from alcohol and improve their diet and exercise.” (6)</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine. Takeda stimmt dem IQWiG zu, dass sich in Bezug auf diesen Endpunkt (MACE“ keine Aussage zum patientenrelevanten Zusatznutzen oder -Schaden für den Wirkstoff Relugolix ableiten lässt.</p>	
Modul 1, S. 17	<p><u>Anmerkung Accord:</u></p> <p>„Die Auswertungen zur Endpunktkategorie „Sicherheit“ ergaben keine signifikanten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten [...]“.</p> <p><u>Takeda:</u></p> <p>In der Zielpopulation, der Altersgruppe überwiegend älterer Männer, spielen mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, eine relevante Rolle. Relugolix ist ein P-gp-Substrat (Inhibitor von P-gp) und ein schwacher Induktor der CYP3A-vermittelten Metabolisierung, weshalb bei der Therapie zahlreiche Wechselwirkungen beachtet werden müssen. Orale P-gp-Inhibitoren (z.B. Erythromycin, Carvedilol, Verapamil, Propafenon, Arzneimittel gegen angina pectoris, wie Ranolazin) erhöhen die AUC von Relugolix um das bis zu 3,5-Fache. Auch Statine gehören zu den Inhibitoren des P-Glykoproteins. P-gp-Inhibitoren und</p>	Auch bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den SUE, den schweren UE sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren (z.B. Rifampicin, Apalutamid, bestimmte Antikonvulsiva, u.a.) erniedrigen die AUC von Relugolix um bis zu 55%; die gleichzeitige Anwendung ist deshalb zu vermeiden.</p> <p>Folglich weist die Fachinformation von Relugolix auf die zu beachtenden Wechselwirkungen hin (siehe 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Exposition von Relugolix: P-gp-Inhibitoren • Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Exposition von Relugolix: Kombinierte P-gp- und starke CYP3A Induktoren • Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Exposition von Relugolix: Sonstige Arzneimittel • Möglicher Einfluss von Relugolix auf die Exposition von anderen Arzneimitteln <p>Ein solches Interaktions-Risiko liegt bei der Anwendung der GnRH-Agonisten als Depotspritzen nicht vor. (3)</p> <p>Zudem bestehen bei Patienten mit Leber- und Nieren-Funktionsstörungen Hinweise bzw. Vorsichtsmaßnahmen für die</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung mit Relugolix. So ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten und bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Leberfunktionsstörungen wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen. Diese sind in der potenziell multimorbiden Zielpopulation durchaus versorgungsrelevant, wobei diese Hinweise für Patienten mit Leber- und Nieren-Funktionsstörung bei der Behandlung mit Leuprorelin, z.B. TRE nicht gegeben werden. (1, 3)</p> <p>Patienten, die in der Routineversorgung aufgrund der in der Fachinformation benannten Risiken nur unter strengen Kriterien und unter enger Überwachung mit Relugolix behandelt werden dürfen, waren zu weiten Teilen von der Studienteilnahme an der HERO-Studie ausgeschlossen (Modul 4A Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT) (8). Dies betrifft insbesondere die Patientengruppe mit folgenden Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor Baseline (Tag 1):</p> <ul style="list-style-type: none">• Myokardinfarkt.• Instabile Angina.• Instabile, symptomatische, ischämische Herzerkrankung.• Herzversagen der Klasse III oder IV nach New-York-Heart-Association-Klassifizierung.	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboembolische Ereignisse (beispielsweise tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie oder symptomatische, zerebrovaskuläre Ereignisse). • Sonstige schwerwiegende Herzerkrankungen (z. B. Perikarderguss, restriktive Kardiomyopathie, schwere, unbehandelte Herzklappenstenose, schwere, angeborene Herzerkrankung) <p>In der Versorgung darf Relugolix bei den potenziell multimorbiden Patienten, häufig auch mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, zum Einsatz kommen, jedoch erlaubt die HERO-Studie nach Ansicht von Takeda aufgrund der Studien-Ausschlusskriterien keine abschließenden Aussagen zur vergleichenden Sicherheit gegenüber Leuprorelin vor allem bei dieser Patientengruppe und somit für die Gesamtheit der Zielpopulation.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine. Die Sicherheit von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin ist anhand der HERO-Studie nicht beurteilbar.</p> <p>Es ist kritisch zu hinterfragen, ob ein neues Arzneimittel mit vergleichbarer klinischer Wirksamkeit in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, aufgrund der zahlreichen Wechselwirkungen</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und den Einschränkungen in der Anwendbarkeit als „vergleichbar“ betrachtet werden kann.	

Literaturverzeichnis

1. Accord Healthcare S.L.U. Fachinformation ORGOVYX 120 mg Filmtabletten, Stand Juli 2022. 2022.
2. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel, Stand Juli 2022. 2022.
3. Takeda GmbH. Fachinformation Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel, Stand Juli 2022. 2022.
4. Takeda GmbH. Fachinformation Sixantone 30 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel, Stand Juli 2022. 2022.
5. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Orgovyx, INN Relugolix, EMA/218094/2022. 2022.
6. Klotz LVK, Stephen; Dragnic, Sanja; White, William B.,. Impact of Androgen Deprivation Therapy on Cardiovascular Outcomes in Prostate Cancer,. Soc Int Urol J,. 2022;3(4):259-75.
7. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;382(23):2187-96.
8. Accord Healthcare GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Relugolix (Orgovyx®), Modul 4A. 2022.

5.3 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	06.02.2023
Stellungnahme zu	Relugolix/Orgovyx
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der am 16. Januar 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Relugolix (Orgovyx) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Astellas ist Zulassungsinhaber von Enzalutamid (Xtandi), was in folgenden Anwendungsgebieten zugelassen ist:</p> <ul style="list-style-type: none">- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet- zur Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.- zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (nmCRPC)- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Relugolix nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Astellas ist demnach als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen anzusehen und sieht sich somit berechtigt, am Stellungnahmeverfahren teilzunehmen.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG erstellte die vorliegende Nutzenbewertung unter Einbindung eines externen Sachverständigen. Laut Nutzenbewertung beinhaltete die Beratung „die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen“.</p> <p>Astellas begrüßt die Einbindung von externen Sachverständigen in die Nutzenbewertung. Gleichzeitig bleibt unklar, welchen Beitrag der Sachverständige genau geleistet hat. Eine transparente Darstellung der Beiträge des externen Sachverständigen und der Fragen des IQWiG wäre hier wünschenswert.</p>	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	31.01.2023
Stellungnahme zu	Relugolix/ Orgovyx®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 16. Januar 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Relugolix (Orgovyx®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer ist Zulassungsinhaber von Darolutamid für die Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. Außerdem hat Darolutamid eine EU-Zulassungsempfehlung zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs erhalten. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur hat die Empfehlung zur Zulassung für Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel am 26. Januar 2023 erteilt. (1)</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>In der Studie HERO wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Die vom IQWiG geforderte lebenslange Nachbeobachtung von Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen ist aus Sicht von Bayer und auch von Seiten der medizinischen Experten nicht zielführend und auch nicht umsetzbar.</p> <p>Dieser Standpunkt wurde bereits in der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) im Verfahren zu Nivolumab aufgeführt. Die DGHO merkt an, dass das</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verzerrungspotential durch die in späteren Therapielinien eingesetzten Medikamente steigt und sich auch eine Verzerrung durch Faktoren wie ein höheres Lebensalter, Ernährung oder Versorgung der Patienten ergibt, sodass die erhobenen Daten kaum interpretierbar sind. (2)</p> <p>In der mündlichen Anhörung zu diesem Verfahren wurde weiterhin diskutiert, dass von schwer erkrankten Patienten in einem palliativen Krankheitsstadium nicht verlangt werden kann, dass diese noch bis zu ihrem Lebensende Fragebögen zu ihrer Lebensqualität ausfüllen. (3)</p> <p>Ein weiterer Grund, warum eine lebenslange Nachbeobachtung von Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht durchführbar ist, ist organisatorischer Natur. Insbesondere in der Onkologie verlassen Patienten häufig nach einem Krankheitsprogress die klinische Studie, um z.B. eine weitere Therapieoption im Rahmen einer weiteren klinischen Studie eines anderen pharmazeutischen Unternehmens zu erhalten. Sobald Patienten die Studie verlassen haben, können keine Untersuchungen zur Erfassung von Morbiditätspunkten durchgeführt werden oder Lebensqualitätsfragebögen im Rahmen von regelmäßigen Untersuchungsterminen ausgefüllt werden. Daher ist es nicht möglich, lebenslang nachbeobachtete Daten zu erheben.</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Da eine lebenslange Nachbeobachtung von Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen zum einen auf Grund von Verzerrungsfaktoren und Erwartungen an schwer erkrankten Patienten nicht zielführend ist und zum anderen auch aus organisatorischen Gründen nicht durchführbar ist, sollte es keine regelhafte Forderung nach lebenslang nachbeobachteten Daten geben.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Committee For Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of Opinion Nubeqa. 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/nubeqa-0#opinion-section>
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Nivolumab Ipilimumab Ösophaguskarzinom Stellungnahme. 2022. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehenutzenbewertung/nivolumab/nivolumab-ipilimumab-oesophaguskarzinom-stellungnahme-20220822.pdf/view>
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stenografisches Wortprotokoll: Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Nivolumab; Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. September 2022 von 10:00 Uhr bis 10:54 Uhr. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-831/2022-09-05_Wortprotokoll_Nivolumab_D-822.pdf

5.5 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	06.02.2023
Stellungnahme zu	Relugolix/Orgovyx®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkung zum Therapeutischen Bedarf:</p> <p>Der pU stellt aufgrund des schlechten Nebenwirkungsprofils bestehender ADT-Therapieoptionen (v. a. GnRH-Rezeptor-Agonisten) einen hohen, ungedeckten therapeutischen Bedarf an neuen Behandlungsmethoden für Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitiven Prostatakarzinom fest. Die Behandlung mit GnRH-Rezeptor-Agonisten zieht unter anderem einen Testosteronanstieg nach sich, wodurch klinische Beschwerden verstärkt werden. Eine bisherige Alternative ist ein GnRH-Antagonist, welcher aufgrund von Reaktionen an der Applikationsstelle allerdings nur selten eingesetzt wird [1].</p> <p>MSD stimmt zu, dass für Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitiven Prostatakarzinom effektivere und patientenfreundlichere Behandlungsmethoden/Wirkstoffe benötigt werden, die die Lebensqualität der Betroffenen verbessern und mit einem geringeren Risiko und Nebenwirkungen einhergehen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.34 Zeile 1-9	<p>Anmerkung zu EORTC:</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) merkt an, dass „bei Auswertungen zum Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie den entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Ergänzungsmodulen lediglich Auswertungen zur bisher akzeptierten Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten im Dossier darzustellen [sind]“. Der pU verwendet für die Responderanalysen zu EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 hingegen das Responsekriterium von ≥ 15 Punkten [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>MSD stimmt dem IQWiG grundsätzlich zu, das validierte Responsekriterium von ≥ 10 Punkten vorzuziehen. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen sollten dennoch in der Nutzenbewertung berücksichtigt/akzeptiert werden, da diese den Vorgaben der Dossievorlage Modul 4 (Anlage II.6) sowie der in den Allgemeinen Methoden 6.1 des IQWiG beschriebenen Methodik entsprechen. Aus Sicht von MSD fehlen ausreichende Belege für eine Festsetzung einheitlicher Schwellenwerte.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 und die Skalen Miktionsbeschwerden und hormonbehandlungsbezogene Symptome des EORTC QLQ-PR25 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pU für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.</p> <p>Für den Endpunkt Diarrhö erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Relugolix</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gegenüber Leuprorelin. Für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pU keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt Inkontinenzhilfe erfasst mit dem EORTC QLQ-PR25 liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>[...]</p> <p>Hinsichtlich der Morbidität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität zeigen sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Accord Healthcare GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Relugolix (Orgovyx) – Modul 3A. Stand 13.10.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6180/2022_10_13_Modul3A_Relugolix.pdf. [Zugriff am: 26.01.2023]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1496 Relugolix (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 12.01.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6183/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix-D-873.pdf. [Zugriff am: 26.01.2023]

5.6 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	06. Februar 2023
Stellungnahme zu	Relugolix / Orgovyx Vorgangsnummer 2022-10-15-D-873
Stellungnahme von	Ipsen Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 16.01.2023 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Relugolix, Handelsname Orgovyx®.</p> <p>Relugolix wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitiven Prostatakarzinom angewendet.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgendem Thema:</p> <p>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat ein Dossier zu Relugolix vorgelegt, welches sich entsprechend der Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem hormonsensitiven Prostatakarzinom, bezieht.</p> <p>Für den Vergleich von Relugolix mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pU die internationale Studie HERO heran.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG listet in seinem Bericht die Argumente des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgungskontext und fügt hinzu: „Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.“. [1].</p> <p>In der Praxis kann es eine Herausforderung sein, mit einer multinationalen Zulassungsstudie den nationalen HTA- oder Nutzenbewertungs-Verfahren hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den jeweiligen Versorgungskontext gerecht zu werden. Statistische Tests und der Abgleich der Patientencharakteristika mit den nationalen Gegebenheiten, geben die Möglichkeit die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext festzustellen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird von einer Übertragbarkeit von ca. 2/3 der Studienpopulation ausgegangen. Der Anteil könnte allerdings nicht nur die Studienpopulationen in europäischen und nordamerikanischen Zentren umfassen, da der pU nachgewiesen hat, dass für das „Merkmal Region keine Effektmodifikationen hinsichtlich aller patientenrelevanter Endpunkte“ vorliegen. Zudem entspricht die Studienpopulation hinsichtlich des Durchschnittsalters dem Erkrankungsalter in Deutschland und das Behandlungsschema beider Studienmedikationen (bis auf die Studienzentren in Japan, Taiwan und China) der Zulassung in Deutschland.</p> <p>Aus Sicht von Ipsen ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse somit ausreichend festgestellt und die Prüfung der Übertragbarkeit (insb. auf Effektmodifikationen) sollten gewürdigt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1496. Relugolix (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6183/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix-D-873.pdf. [Zugriff am: 06.02.2023]

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	6.2.2023
Stellungnahme zu	Relugolix (Orgovyx)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Relugolix (Orgovyx) von Accord Healthcare GmbH veröffentlicht.</p> <p>Relugolix ist zugelassen für Erwachsene mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien insgesamt 5 Patientengruppen.</p> <p>a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:</p> <p>Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie oder</p> <p>Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid</p> <p>oder</p> <p>Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT</p> <p>b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:</p> <p>die konventionelle Androgendeprivation</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder</p> <p>Bicalutamid</p> <p>c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <p>Salvageprostatektomie,</p> <p>perkutaner Salvagestrahlentherapie und</p> <p>perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid;</p> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos.</p> <p>d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)</p> <p>d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:</p> <p>die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid</p> <p>oder</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko- Prostatakarzinom)</p> <p>oder</p> <p>die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon</p> <p>oder</p> <p>die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid</p> <p>d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix:</p> <p>die konventionelle Androgendeprivation</p> <p>Das IQWiG leitet davon ebenfalls fünf Patientengruppen ab, es lägen jedoch laut IQWiG nur für Fragestellung (B) Patienten, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt, Daten vor. Hier zeigt sich in den Analysen der Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den Ergebnissen mit einem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied. Entgegen den eigens festgelegten Vorgaben in seinem Methodenpapier bemängelt das IQWiG erneut, dass die geforderten Analysen mit einem Responsekriterium von ≥ 10 Punkten nicht eingereicht worden seien. Insgesamt sieht das IQWiG in allen fünf Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beansprucht im Dossier für die o. g. Patientengruppe (B) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies mit der Reduktion von MACE und somit der Abschwächung einer schwerwiegenden Nebenwirkung der Androgendeprivation.</p>	
<p>Inkonsistente Anforderungen an Responder-Analysen für patientenberichtete Endpunkte</p> <p>Laut IQWiG legt der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) Responderanalysen vor. Diese sind operationalisiert mit je ≥ 15 Punkte. Die Analysen werden jedoch vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft. Als Begründung führt das Institut aus, dass für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule im Verfahren der frühen Nutzenbewertung Auswertungen zu einer Responseschwelle von 10 Punkten anstatt von 15 Punkten erforderlich seien. Dabei verweist das IQWiG auf die FAQs des G-BA „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ auf der Webseite des G-BA. Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa strikt abzulehnen und sollte vom G-BA korrigiert werden. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p>Zunächst ist daraus hinzuweisen, dass der vfa die neue Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen mit einem eignen generischen Richtmaß bereits mehrfach kritisiert hat und auch weiterhin grundsätzlich ablehnt, da sie insb. nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie den international anerkannten Kriterien und Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Dies wurde zuletzt auch durch die AWMF bestätigt. Unabhängig der bestehenden inhaltlichen Ablehnung braucht jedoch das AMNOG-Verfahren verlässliche und transparente Anforderungen. Das IQWiG hat in seinem Methodenpapier (trotz Kritik) für Responder-</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 und die Skalen Miktionsbeschwerden und hormonbehandlungsbezogene Symptome des EORTC QLQ-PR25 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pU für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.</p> <p>Für den Endpunkt Diarrhö erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin. Für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils</p>

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Analysen festgelegt, dass als Responsekriterium mind. oder genau 15 % der Skalenspannweite eingefordert werden. Ausnahmen sind hierfür nicht vorgesehen. Auch der G-BA fordert, darauf basierend, in seinen offiziellen und verbindlichen Vorgaben gemäß Anlage II.6 „Modul 4 - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“ zum 5. Kapitel im Abschnitt 4.3.1.3.1 ebenso Responderanalysen für mind. oder genau 15 % der Skalenspannweite. Insgesamt ist also festzustellen, dass sowohl das IQWiG-Methodenpapier wie auch die G-BA-Vorgaben für die Nutzendossiers eine neue Vorgabe von 15 % der Skalenspannweite enthalten.</p> <p>Dabei ist hinzuweisen, dass laut IQWiG in der spezifischen Situation des EORTC die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet (Erläuterung gemäß Nutzenbewertung A20-97). Entsprechend hat das IQWiG zuletzt die von pUs vorgelegten Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieses Vorgehen war inhaltlich nachvollziehbar.</p> <p>Die neue Vorgehensweise des IQWiG, jegliche Auswertungen mit einer 15 %-Schwelle für EORTC-Fragebögen mit dem Verweis auf die FAQs des G-BA ist weder konsistent noch nachvollziehbar. Damit ignoriert das IQWiG in fragwürdiger Art die Vorgaben des eigenen Methodenpapiers, aber auch die offiziellen Vorgaben des G-BA an die Dossierunterlagen zugunsten von FAQs, die keinen verbindlichen Charakter aufweisen.</p> <p>Der vfa fordert den G-BA auf, die Analysen für EORTC-Fragebögen (die anhand der eigenen offiziellen Vorgaben erfolgen) zu berücksichtigen. Für die spezifischen Situation des EORTC sind zugleich ggf. die</p>	<p>kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pU keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.</p> <p>Für den Endpunkt Inkontinenzhilfe erfasst mit dem EORTC QLQ-PR25 liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Abschließend wirft das neue Vorgehen des IQWiG erneut Fragen hinsichtlich der zuletzt geänderten Methoden für Responder-Analysen auf. Der vfa regt daher erneut an, sich dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft zu nähern, um die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern, anstatt einen inkonsistenten „one-size-fits-all“-Ansatz vorbei am aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin zu verfolgen.</p>	<p>Hinsichtlich der Morbidität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität zeigen sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG 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.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Relugolix nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich 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.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme der DGHO und DGU

Datum	6. Januar 2023
Stellungnahme zu	Relugolix, Orgovyx®
Stellungnahme von	DGHO, DGU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Relugolix (Orgovyx®) ist ein weiteres Verfahren zur systemischen Therapie des Prostatakarzinoms und das zweite Verfahren zu Relugolix. Relugolix ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>für lokale Therapie geeignet</td> <td>RPE ggf. mit LNE, <i>oder</i> Perkutane RT mit ADT oder Bicalutamid <i>oder</i> Perkutane RT mit HDR-Brachytherapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>für lokale Therapie nicht geeignet</td> <td>die konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>fortgeschritten, hormonsensitiv und PSA-Rezidiv oder klinisches Rezidiv</td> <td>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Salvageprostatektomie, </td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	für lokale Therapie geeignet	RPE ggf. mit LNE, <i>oder</i> Perkutane RT mit ADT oder Bicalutamid <i>oder</i> Perkutane RT mit HDR-Brachytherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-	für lokale Therapie nicht geeignet	die konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	fortgeschritten, hormonsensitiv und PSA-Rezidiv oder klinisches Rezidiv	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Salvageprostatektomie, 	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																													
für lokale Therapie geeignet	RPE ggf. mit LNE, <i>oder</i> Perkutane RT mit ADT oder Bicalutamid <i>oder</i> Perkutane RT mit HDR-Brachytherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-																													
für lokale Therapie nicht geeignet	die konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																													
fortgeschritten, hormonsensitiv und PSA-Rezidiv oder klinisches Rezidiv	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> • Salvageprostatektomie, 	nicht belegt	-	nicht belegt	-																													

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
nach primärer lokaler Therapie oder Bicalutamid	<ul style="list-style-type: none"> • perkutaner Salvagestrahlentherapie • perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid 					
mHSPC, für Kombinationstherapien geeignet	die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid, Abirateron, Docetaxel oder Enzalutamid	nicht belegt	-	nicht belegt	-	
mHSPC, für Kombinationstherapien nicht geeignet	konventionelle Androgendeprivation	nicht belegt	-	nicht belegt	-	

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; mHSPC – metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Bildung von 5 Subgruppen ist angesichts der breiten Zulassung „fortgeschrittenes hormonsensitives Prostatakarzinom“ nachvollziehbar, führt aber zu einem komplexen Verfahren.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist HERO, eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich des GnRH-Agonisten Relugolix versus den GnRH-Antagonisten Leuprorelin.
- Beim primären Studienendpunkt „anhaltende Kastration“ war Relugolix dem Leuprorelin überlegen.
- Bedingt durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden Präparate war Relugolix beim sekundären Endpunkt der frühen PSA-Ansprechrates überlegen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Bei den Endpunkten Gesamtüberlebenszeit und Lebensqualität zeigten sich keine Unterschiede. • Im Relugolix-Arm wurde eine niedrigere Rate kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse beobachtet. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Relugolix jetzt den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Die orale Therapie mit Relugolix ist eine Bereicherung der Androgendeprivationstherapie.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes [1]. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2022 auf etwa 70.000 geschätzt. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich aufgrund der Einführung der PSA-gestützten Früherkennung und zuletzt vor allem wegen der demographischen Entwicklung an. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant. Die Zahl der Todesfälle nach einer Prostatakrebsdiagnose hingegen steigt – trotz sinkender bzw. seit 2007 konstanter Sterberate – jährlich um durchschnittlich 2,3% an. Dafür ist neben steigenden Überlebensraten (relative 5-Jahres-Überlebensrate 2003: 85,9%, 2012: 93,3%) auch eine Zunahme von Personen im höheren Alter verantwortlich.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die Androgendeprivationstherapie (ADT) mit dem Effekt einer Kastration ist das zentrale Element der systemischen Therapie bei Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom [2]. Sie wird sowohl beim lokal begrenzten und beim lokal fortgeschrittenem, klinisch nicht-metastasierten als auch beim metastasierten Prostatakarzinom eingesetzt. Die ursprünglich durchgeführte Maßnahme einer bilateralen Orchiektomie wurde inzwischen vollständig durch medikamentöse Maßnahmen in Form von GnRH-Agonisten (Analoge), GnRH-Antagonisten (Blocker) oder Antiandrogenen ersetzt.</p> <p>Nebenwirkungen der ADT sind häufig und können subjektiv belastend sein, siehe Tabelle 23 in [2]. LHRH-Analoga können initial zu einem Anstieg des Testosteron-Spiegels führen (Flare-Phänomen). Deshalb wird in den ersten Wochen der kombinierte Einsatz mit einem Antiandrogen empfohlen.</p> <p>Aufgrund der verlängerten Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom erhöht sich auch das Risiko für Langzeitnebenwirkungen. Besonders kritisch in dieser Patientengruppe vorwiegend älterer und alter Männer sind kardiale und vaskuläre Komplikationen. Die Inzidenz einer kardiovaskulären Erkrankung unter ADT ist in den großen Studien unterschiedlich und liegt im Mittel bei bis zu 10% [3-9]. Die Mehrzahl von Metaanalysen und Übersichten sieht ein geringeres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei Einsatz von GnRH-Antagonisten als bei GnRH-Agonisten [10]. Empfohlen wird eine Risikominimierung durch Berücksichtigung bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren vor Therapieeinleitung.</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>Zugelassene GnRH-Antagonisten sind Abarelix und Degarelix. Abarelix wird initial an den Tagen 1, 15 und 29, dann vierwöchentlich intramuskulär appliziert. Degarelix wird subkutan initial in zwei konsekutiven Applikationen, dann monatlich angewandt.</p> <p>Relugolix ist ein oraler GnRH-Rezeptorantagonist. Es ist bereits zugelassen und im Rahmen eines AMNOG-Verfahrens in der Indikation „Behandlung mäßiger bis starker Symptome von Uterusmyomen bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter“ bewertet worden. Für die Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird Relugolix täglich oral, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen. Die Therapie erfolgt am ersten Tag in einer Dosierung von 360 mg, dann täglich in einer Dosierung von 120 mg. Daten zur Therapie mit Relugolix beim fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Relugolix beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Studie</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>PSA-Ansprechrates²</th> <th>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shore, 2020 [11], Dossier</td> <td>HERO</td> <td>fortgeschritten</td> <td>Leuprorelin</td> <td>Relugolix</td> <td>1074 (2:1)</td> <td>22,7 vs 79,8⁶ p < 0,0001</td> <td>5,9 vs 3,2⁶ 0,539⁷ p = 0,0405</td> <td>n. e. vs n. e.⁹ 0,363 n. s.</td> </tr> <tr> <td>Dossier</td> <td>HERO</td> <td>fortgeschritten, für</td> <td>Leuprorelin</td> <td>Relugolix</td> <td>640</td> <td>14,6 vs 77,5⁶</td> <td>5,2 vs 1,2⁶</td> <td>n. e. vs n. e.⁹</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PSA-Ansprechrates ²	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	Shore, 2020 [11], Dossier	HERO	fortgeschritten	Leuprorelin	Relugolix	1074 (2:1)	22,7 vs 79,8 ⁶ p < 0,0001	5,9 vs 3,2 ⁶ 0,539 ⁷ p = 0,0405	n. e. vs n. e. ⁹ 0,363 n. s.	Dossier	HERO	fortgeschritten, für	Leuprorelin	Relugolix	640	14,6 vs 77,5 ⁶	5,2 vs 1,2 ⁶	n. e. vs n. e. ⁹	
Erstautor / Jahr	Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PSA-Ansprechrates ²	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)																					
Shore, 2020 [11], Dossier	HERO	fortgeschritten	Leuprorelin	Relugolix	1074 (2:1)	22,7 vs 79,8 ⁶ p < 0,0001	5,9 vs 3,2 ⁶ 0,539 ⁷ p = 0,0405	n. e. vs n. e. ⁹ 0,363 n. s.																					
Dossier	HERO	fortgeschritten, für	Leuprorelin	Relugolix	640	14,6 vs 77,5 ⁶	5,2 vs 1,2 ⁶	n. e. vs n. e. ⁹																					

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

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		lokale Therapie nicht geeignet			(2:1)	p < 0,0001	0,223 ⁷ p = 0,0054	0,692 n. s.	
<p>¹ N - Anzahl Pat.; ² PSA Ansprechrate: Reduktion des initialen PSA-Wertes um >50% in Woche 3 Tag1 und bestätigt in Woche 5 Tag 1; ³ Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events) – Rate an Ereignissen: Jegliches Ereignis, das zum Tod führt, Nichttödlicher Myokardinfarkt, Nichttödliche Blutungen des ZNS, zerebrovaskuläre Erkrankungen, u. a. Schlaganfälle; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷n. s. – nicht signifikant; ⁸n. e. – Median nicht erreicht;</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Relugolix</p> <p>4. 1. Studien</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist HERO, eine multizentrische, internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Gesamtstudie umfasst 1074 Patienten. Der finale Datenschnitt erfolgte am 23. September 2020.</p> <p>Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11]. Die erste Publikation umfasste 930 Patienten.</p> <p>Im Dossier wertet der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich Daten der Patienten aus, die der Subgruppe (b) (zweite Zeile in Tabelle 1) in der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht: Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen.</p>	<p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Relugolix zur Behandlung erwachsener Männer, die für eine lokale Therapie nicht infrage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie HERO (M VT-601-3201) vor.</p> <p>Bei der Studie HERO handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie zum Vergleich von Relugolix mit Leuprorelin, die im Zeitraum April 2017 bis November 2021 in 160 Zentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika mit insgesamt 1 078 Patienten durchgeführt wurde.</p> <p>In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die nach Meinung der Prüferin bzw. des Prüfers für eine mindestens 1-jährige Androgendeprivationstherapie infrage kommen, einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufwiesen und deren Erkrankung folgende Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis eines biochemischen (prostataspezifisches Antigen [PSA]) oder

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>klinischen Rezidivs nach einer kurativen lokalen Erstbehandlung und kein Kandidat für eine operative Salvagetherapie (nachfolgend Gruppe 1 benannt) oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - neu diagnostizierte, metastasierte Erkrankung (nachfolgend Gruppe 2 benannt) oder - fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist (nachfolgend Gruppe 3 benannt). <p>Es durfte keine vorherige chirurgische Kastration bei den Patienten vorliegen und die Patienten durften nicht länger als 18 Monate mit einem Gonadotropin freisetzenden Hormon (GnRH)-Analogon oder einer anderen Form der ADT (Östrogen oder Antiandrogen) behandelt worden sein. Bei Patienten mit einer Behandlungsdauer ≤ 18 Monate musste die Therapie 3 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die insgesamt 1 078 Patienten wurden – stratifiziert nach Region, dem Vorhandensein eines metastasierenden Prostatakarzinoms (mHSPC) und dem Alter bei Studienbeginn (≤ 75 / > 75 Jahre) – im Verhältnis 2:1 (Relugolix n = 719, Leuprorelin n = 359) randomisiert.</p> <p>Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen für maximal 48 Wochen oder bis zur inakzeptablen Toxizität, Dosisunterbrechung von Relugolix > 10 Tagen oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Die Behandlung mit Relugolix erfolgte zulassungskonform entsprechend der Fachinformation.</p> <p>Neben dem primären Endpunkt der Studie „anhaltende Testosteronsuppression auf Kastrationsniveau“ wurden als patientenrelevante Endpunkte das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.</p> <p><u>Relevante Teilpopulation</u></p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung (Patienten mit fortgeschrittenem HSPC, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt) wird die Teilpopulation der Patienten ohne Fernmetastasierung aus der Studie HERO herangezogen. Diese Teilpopulation umfasst aus Gruppe 1 (biochemisches oder klinisches Rezidiv nach kurativer lokaler Erstbehandlung; operative Salvagetherapie kommt nicht infrage) diejenigen Patienten, bei denen keine Fernmetastasen vorliegen und alle Patienten aus Gruppe 3 (fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist); insgesamt umfasst diese Teilpopulation 640 Patienten (Relugolix n = 427; Leuprorelin n = 213).</p> <p>Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie HERO kommen zwar für Patienten der Gruppe 1 eine operative Salvagetherapie und für Patienten der Gruppe 3 ein operativer Eingriff oder eine Bestrahlung nicht infrage, jedoch geht für Patientengruppe 1 aus dem Einschlusskriterium nicht hervor, ob noch eine lokale</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Salvagestrahlentherapie infrage gekommen wäre. Bei einem Teil der Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation aus Gruppe 1 besteht somit eine Unsicherheit, ob für diese eine lokale (bzw. konkret eine Salvagestrahlentherapie) noch infrage gekommen wäre und die Patienten anderen Patientengruppen zugeordnet hätten werden können.</p> <p>Der genaue Anteil der Patienten, für die noch eine Strahlentherapie infrage gekommen wäre, lässt sich nicht beziffern. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt, in der vorliegenden Situation in einem Bereich liegt, der es zulässt, die Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientengruppe, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt, heranzuziehen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie / Subgruppen</p> <p>Der G-BA hat 5 Subgruppen gebildet, entsprechend den empfohlenen Einsatzgebieten der ADT bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Das ist theoretisch nachvollziehbar, macht das Verfahren aber sehr komplex. Insbesondere werden Subgruppen aufgeführt, in denen heute regelhaft die Kombination von ADT mit anderen systemischen Verfahren empfohlen wird, z. B. mit Abirateron, Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalweges, Zytostatika und/oder Olaparib. Sie sind formal in der Zulassung enthalten, wurden aber nicht in der Zulassungsstudie getestet.</p>	
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkt von HERO. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren in der Gesamtstudienpopulation 29 Ereignisse bei den 1074 Patienten aufgetreten, 17 im Relugolix-, 12 im Leuprorelin-Arm. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie HERO definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der Todesereignisse ist zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Behandlungsgruppen gering. In Bezug auf</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		das Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin nicht belegt.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. PSA - Ansprechrate</p> <p>Als Surrogatparameter für ein rasches Ansprechen wurde die PSA-Ansprechrate nach 3 und 5 Wochen gewählt. Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Relugolix, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subpopulation von Patienten, die für eine lokale Therapie infrage kamen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Testosteronsuppression</p> <p>Als Parameter für eine effektive Testosteronsuppression wird ein Absinken des Serumtestosteronspiegels auf <50 ng/dl gewertet. Dieser Wert und auch eine profunde Testosteronsuppression mit einem Serumtestosteronspiegel <20 ng/dl</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde signifikant häufiger unter Relugolix als unter Leuprorelin erreicht. Auch ein nachhaltiger Effekt wurde häufiger unter Relugolix erreicht.</p> <p>Die Zeit bis zum Wiederanstieg der Testosteronkonzentration nach Absetzen der Therapie war unter Relugolix signifikant kürzer als unter Leuprorelin.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC -QLQ-PR25 erhoben. Dabei zeigten sich in den verschiedenen Funktionsskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pU keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.</p> <p>Für den Endpunkt Inkontinenzhilfe erfasst mit dem EORTC QLQ-PR25 liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Eine gute Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse - Relugolix [11]</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs, Abbruch wegen UEs</i></p> <p>Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Spezifische UEs</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																										
	<p>Table 3. Adverse Events.*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event</th> <th colspan="2">Relugolix (N=622)</th> <th colspan="2">Leuprolide (N=311)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3 or 4</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3 or 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any adverse event — no. (%)</td> <td>578 (92.9)</td> <td>112 (18.0)</td> <td>288 (93.5)</td> <td>63 (20.3)</td> </tr> <tr> <td>Serious adverse event — no. (%)</td> <td>76 (12.2)</td> <td>61 (9.8)</td> <td>47 (15.3)</td> <td>35 (11.3)</td> </tr> <tr> <td>Fatal adverse event — no. (%)</td> <td>7 (1.1)</td> <td>—</td> <td>9 (2.9)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>MACE — no. (%)†</td> <td>18 (2.9)</td> <td>8 (1.3)</td> <td>19 (6.2)</td> <td>4 (1.3)</td> </tr> <tr> <td> Without a history of MACE — no./total no. (%)</td> <td>15/538 (2.8)</td> <td>—</td> <td>11/263 (4.2)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td> With a history of MACE — no./total no. (%)</td> <td>3/84 (3.6)</td> <td>—</td> <td>8/45 (17.8)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Adverse events that occurred in >10% of patients in either group — no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Hot flash</td> <td>338 (54.3)</td> <td>4 (0.6)</td> <td>159 (51.6)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td> Fatigue</td> <td>134 (21.5)</td> <td>2 (0.3)</td> <td>57 (18.5)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td> Constipation</td> <td>76 (12.2)</td> <td>0</td> <td>30 (9.7)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td> Diarrhea</td> <td>76 (12.2)</td> <td>0</td> <td>21 (6.8)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td> Arthralgia</td> <td>75 (12.1)</td> <td>2 (0.3)</td> <td>28 (9.1)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td> Hypertension</td> <td>49 (7.9)</td> <td>10 (1.6)</td> <td>36 (11.7)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Grad 3/4 war unter Relugolix etwas niedriger als unter Leuprolin (18,0 vs 20,5%). Häufiger unter Relugolix trat Diarrhoe auf.</p>	Event	Relugolix (N=622)		Leuprolide (N=311)		Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any adverse event — no. (%)	578 (92.9)	112 (18.0)	288 (93.5)	63 (20.3)	Serious adverse event — no. (%)	76 (12.2)	61 (9.8)	47 (15.3)	35 (11.3)	Fatal adverse event — no. (%)	7 (1.1)	—	9 (2.9)	—	MACE — no. (%)†	18 (2.9)	8 (1.3)	19 (6.2)	4 (1.3)	Without a history of MACE — no./total no. (%)	15/538 (2.8)	—	11/263 (4.2)	—	With a history of MACE — no./total no. (%)	3/84 (3.6)	—	8/45 (17.8)	—	Adverse events that occurred in >10% of patients in either group — no. (%)					Hot flash	338 (54.3)	4 (0.6)	159 (51.6)	—	Fatigue	134 (21.5)	2 (0.3)	57 (18.5)	—	Constipation	76 (12.2)	0	30 (9.7)	—	Diarrhea	76 (12.2)	0	21 (6.8)	—	Arthralgia	75 (12.1)	2 (0.3)	28 (9.1)	—	Hypertension	49 (7.9)	10 (1.6)	36 (11.7)	2 (0.6)	<p>Es wurden keine spezifischen UEs ausgewählt. <i>Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)</i></p> <p>Der kombinierte Endpunkt MACE wird in der Studie HERO mit folgenden Einzelkomponenten definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jegliches Ereignis, das zum Tod führt - „nichttödlicher Myokardinfarkt“, erfasst mittels standardisierter MedDRA-Abfrage (SMQ) „Herzinfarkt“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse - „nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen“, erfasst mittels der SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse <p>In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Endpunkt MACE vor, unter anderem eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Komponente „jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ durch die Komponente „kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen“ ersetzt wurde. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen</p>
Event	Relugolix (N=622)		Leuprolide (N=311)																																																																									
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4																																																																								
Any adverse event — no. (%)	578 (92.9)	112 (18.0)	288 (93.5)	63 (20.3)																																																																								
Serious adverse event — no. (%)	76 (12.2)	61 (9.8)	47 (15.3)	35 (11.3)																																																																								
Fatal adverse event — no. (%)	7 (1.1)	—	9 (2.9)	—																																																																								
MACE — no. (%)†	18 (2.9)	8 (1.3)	19 (6.2)	4 (1.3)																																																																								
Without a history of MACE — no./total no. (%)	15/538 (2.8)	—	11/263 (4.2)	—																																																																								
With a history of MACE — no./total no. (%)	3/84 (3.6)	—	8/45 (17.8)	—																																																																								
Adverse events that occurred in >10% of patients in either group — no. (%)																																																																												
Hot flash	338 (54.3)	4 (0.6)	159 (51.6)	—																																																																								
Fatigue	134 (21.5)	2 (0.3)	57 (18.5)	—																																																																								
Constipation	76 (12.2)	0	30 (9.7)	—																																																																								
Diarrhea	76 (12.2)	0	21 (6.8)	—																																																																								
Arthralgia	75 (12.1)	2 (0.3)	28 (9.1)	—																																																																								
Hypertension	49 (7.9)	10 (1.6)	36 (11.7)	2 (0.6)																																																																								

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Dossier wird der Endpunkt MACE (Major Adverse Cardiovascular Event) besonders hervorgehoben. Er umfasst diese Einzelkomponenten: jegliches Ereignis, das zum Tod führt, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödliche Blutungen des ZNS und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Die Rate kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Ereignisse lag im Dossier sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der relevanten Teilpopulation unter Relugolix signifikant niedriger als unter Leuprorelin, siehe Diskussion in Kapitel 6. Die Rate der als Grad 3/4 ausgewerteten Ereignisse war nicht signifikant unterschiedlich.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Relugolix mit 3,5% höher als unter Leuprolin mit 0,3%.</p>	<p>Unternehmens wurde die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen.</p> <p>Für den kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich unter Berücksichtigung von nur SUEs oder nur schweren UEs jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Relugolix gegenüber Leuprorelin.</p> <p>In Bezug auf den Endpunkt MACE hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme zwar verschiedene in der Nutzenbewertung des IQWiG adressierte Unsicherheiten zur Messicherheit dieses Endpunkts aufgelöst, andere Unsicherheiten bleiben jedoch bestehen. Einerseits verbleibt die Unsicherheit, ob für alle Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation eine lokale Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre. Andererseits ergeben sich Implausibilitäten zu den in den Endpunkt eingehenden Ereignissen und deren Schweregraden. Gemäß den Angaben des</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		pharmazeutischen Unternehmers aus seiner Stellungnahme geht beispielsweise das Ereignis einer transienten ischämischen Attacke vom CTCAE-Grad 3 als schwere UE in die Auswertung ein, jedoch gibt es gemäß CTCAE keinen Grad 3 einer transienten ischämischen Attacke. Im Zusammenhang mit der fehlenden Adjudizierung kann somit kein Vorteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin abgeleitet werden.
	<p>4. 3. 2. 5. Arzneimittelinteraktionen</p> <p>Arzneimittelinteraktionen können sowohl mit oralen P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren als auch mit starken Cytochrom P450(Cyp)3A-Induktoren auftreten.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Aufgrund der eigenen methodischen Vorgaben wird in keiner der vorgegebenen Subgruppen ein Zusatznutzen festgestellt. Aus methodischen Gründen wird auch der Endpunkt der schweren bzw. schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignisse nicht</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berücksichtigt. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.	
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Relugolix 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 [12].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 für Relugolix: 4</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die antiandrogene Therapie spielt eine zentrale Rolle in der Therapie des fortgeschrittenen aber auch des lokal fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. In Deutschland wird vor allem die medikamentöse, systemische Therapie mit Arzneimitteln aus diesen Substanzklassen eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GnRH-Agonisten (Analoge) - GnRH-Antagonisten (Blocker) - Antiandrogene. <p>Relugolix gehört zur Gruppe der GnRH-Antagonisten. Im Unterschied zu den beiden anderen zugelassenen GnRH-Agonisten wird Relugolix oral appliziert.</p> <p>Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat 5 Subgruppen und mit großem Aufwand die verschiedenen Vergleichstherapien festgelegt. Das Spektrum reicht von der lokalen Therapie bis</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber Leuprorelin bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen, liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III HERO Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Hinsichtlich der Morbidität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu Formen der kombinierten Systemtherapie. Bezüglich der Wirksamkeit und auch der Nebenwirkungen ist ein Vergleich mit Leuprorelin angemessen. Er entspricht auch dem deutschen Versorgungskontext. Da es für Abarelix und Degarelix Hinweise auf eine geringere Rate an kardiovaskulären Ereignissen gibt, wäre auch ein Vergleich von Relugolix mit einer dieser Substanzen möglich gewesen [13]. Allerdings wurde dieser Vorteil nicht in einer randomisierten Studie belegt [6]. Ein Vorteil des oralen Relugolix sind die fehlenden Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Verhärtung, Schmerzen, Juckreiz, Schwellung und Überwärmung an der Injektionsstelle), die je nach Publikation in bis zu 3/4 der Patienten berichtet werden und damit die häufigste Nebenwirkung von Degarelix darstellen [14].</p> <p>Zum Vergleich aller Kombinationstherapien liegen keine validen Vergleiche vor. Deshalb ist die Fokussierung auf die Indikation des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sinnvoll, in der GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Antagonisten als Monotherapie eingesetzt werden.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p>	<p>In Bezug auf die Lebensqualität zeigen sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Auch bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den SUE, den schweren UE sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.</p> <p>In Bezug auf den Endpunkt MACE hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme zwar verschiedene in der Nutzenbewertung des IQWiG adressierte Unsicherheiten zur Messicherheit dieses Endpunkts aufgelöst, andere Unsicherheiten bleiben jedoch bestehen. Einerseits verbleibt die Unsicherheit, ob für alle Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation eine lokale Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre. Andererseits ergeben sich Implausibilitäten zu den in den Endpunkt eingehenden Ereignissen und deren Schweregraden. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus seiner Stellungnahme geht beispielsweise das Ereignis</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Klinische Endpunkte waren nicht der primäre Studienendpunkt von HERO. Bei der Mortalität zeigte sich in der finalen Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen Relugolix und Leuprorelin. Weitere Endpunkte wie biochemisches Rezidiv oder bildgebendes Rezidiv wurden in HERO nicht erfasst.</p> <p>Die in HERO verwendeten Parameter der Testosteronsuppression und der kurzfristigen PSA-Ansprechrates unterstreichen die Legitimation zur Durchführung der Zulassungsstudie, sind aber kein Ersatz für klinische Parameter der Wirksamkeit.</p> <p>Ein praktisch relevantes Argument für klinische Endpunkte ist die unterschiedliche Applikationsform von Relugolix und Leuprorelin [15]. Leuprorelin wird dreimonatlich appliziert, die Compliance wird durch den erforderlichen Arztbesuch gefördert. Relugolix wird oral appliziert, hier ist das Risiko der Non-Compliance deutlich höher. Auch das Risiko von Wirkverlust durch gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel mit Interaktionspotenzial ist bei der oralen Applikation nicht zu vernachlässigen.</p> <p><u>Kardiale und vaskuläre Toxizität</u></p>	<p>einer transienten ischämischen Attacke vom CTCAE-Grad 3 als schwere UE in die Auswertung ein, jedoch gibt es gemäß CTCAE keinen Grad 3 einer transienten ischämischen Attacke. Im Zusammenhang mit der fehlenden Adjudizierung kann somit kein Vorteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin abgeleitet werden.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich in allen Endpunktkategorien weder Vor- noch Nachteile für Relugolix feststellen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA daher für Relugolix keinen Zusatznutzen gegenüber Leuprorelin fest.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Thema der kardiovaskulären und der cerebrovasculären Toxizität ist hochrelevant. Dies unterstreicht auch die Vielzahl der Metaanalysen und Reviews zum Thema. Tatsächlich sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste krebsunabhängige Todesursache bei Prostatakarzinom-Patienten. Eine Androegenzugstherapie erhöht das kardiovaskuläre Risiko.</p> <p>In der HERO-Studie hatten ca. 14% der Patienten in beiden Behandlungsarmen bereits vor Studieneinschluss ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (MACE: Major cardiovascular event; Suchkriterien: Myokardinfarkt, Blutung im Bereich des zentralen Nervensystems oder zerebrovasculäre Erkrankung). Mehr als 90% der Patienten in beiden Behandlungsarmen wiesen mindestens einen kardialen Risikofaktor auf.</p> <p>Eine Sicherheitsanalyse erfasste die MACE (nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und Tod jeglicher Genese) nach 48 Wochen Behandlung. Dabei lag die Inzidenz in der Relugolix-Gruppe mit 2,9 % unter der der Leuprorelin-Gruppe mit 6,2 %. Besonders deutlich wurde der Unterschied bei den Patienten mit einer MACE in der Vorgeschichte. Hier erlitten 3,6% der Patienten in der Relugolix-Gruppe und 17,8 % Leuprorelin-Gruppe ein erneutes Ereignis. Die Aussagekraft</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser Analyse ist aufgrund statistischer Mängel eingeschränkt. Auch die Art der Analyse war nicht im Protokoll präspezifiziert.</p> <p>Die signifikante Senkung der Toxizität durch Relugolix wäre vor allem in der Zielgruppe der älteren und alten Patienten klinisch relevant. Das spiegelt sich auch in der Bewertung nach der ESMO MCBS wider.</p> <p>Relugolix ist eine Bereicherung der Androgendeprivationstherapie. GnRH-Antagonisten wie Relugolix könnten bei Patienten mit kardiovaskulären und mit cerebrovaskulären Risikofaktoren eine sinnvolle Alternative zu GnRH-Agonisten sein.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Oktober 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf
3. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, 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* 79:44–53, 2020. DOI: [10.1016/j.eururo.2020.06.002](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.002)
4. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 68:386–396, 2015. DOI: [10.1016/j.eururo.2014.11.039](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.039)
5. Cirne F, Aghel N, Petropoulos JA et al. The cardiovascular effects of GNRH antagonists in men with prostate cancer. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 8:253-262, 2022. DOI: [10.1093/ehjcvp/pvab005](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab005)
6. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF et al., PRONOUNCE Study Investigators: Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. *Circulation* 144:1295-1307, 2021. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810)
7. Margel D, Peer A, Ber Y et al.: Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol* 202:1199-1208, 2019. DOI: [10.1097/JU.0000000000000384](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000384)
8. Meijers WC, Jahangir E (2019): Androgen Deprivation Therapy and Cardiovascular Disease. *American College of Cardiology*. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/25/08/34/androgendeprivation-therapy-and-cvd>.
9. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW et al.: Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 14:e000082. 2021. DOI: [10.1161/HCG.0000000000000082](https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000082)
10. von Amsberg G, Thiele H, Merseburger A: Cardiovascular side effects in patients undergoing androgen deprivation therapy: superiority of gonadotropin-releasing hormone antagonists? An update. *Urologe A* 60:1450-1457, 2021. DOI: [10.1007/s00120-021-01583-9](https://doi.org/10.1007/s00120-021-01583-9)
11. Shore ND, Saad F, Cookson MS et al.: Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 382:2187-2198, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2004325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004325)
12. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Relugolix
13. Mothlag RS, Abufaraj M, Mori K et al.: The Efficacy and Safety of Relugolix Compared with Degarelix in Advanced Prostate Cancer Patients: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Eur Urol Oncol* 5:138-145, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.07.002>
14. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND 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* 1531-1538, 2008. DOI: [10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x)

15. Powell K, Burns MC, Prasad V: Relugolix: Five Reasons Why the US Food and Drug Administration Should Have Exercised Restraint. Eur Urol 83:101-102, 2023. DOI: [10.1016/j.eururo.2022.08.029](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.08.029)

5.9 Stellungnahme Dr. Götz Geiges

Datum	07. Februar 2023
Stellungnahme zu	Relugolix/Orgovyx
Stellungnahme von	Dr. Götz Geiges, niedergelassener Urologe

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Dr. Götz Geiges, niedergelassener Urologe*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>ich bin niedergelassener Urologe in Berlin und konnte in dieser Funktion bereits erste praktische Erfahrungen zum Wirkstoff Relugolix sammeln, die ich im Rahmen dieses Schreibens gerne einbringen möchte. Relugolix stellt eine neue Form der Androgendeprivationstherapie (ADT) dar, die sich in verschiedenen Aspekten von den bisherigen Vertretern dieser Therapiekategorie unterscheidet. So tritt bei Beginn der Behandlung mit Relugolix, einem Antagonisten von Gonadoliberein, im Vergleich zu anderen Vertretern der ADT (z. B. Leuprorelin) kein transients Anstieg des Hormons Testosteron auf, der einer medikamentösen Therapie bedarf. Zudem wirkt Relugolix sehr schnell, sodass die gewünschte Senkung des Testosteronspiegels bereits nach wenigen Tagen erreicht wird. Aus meiner Sicht stellt zudem die orale Gabe von Relugolix einen deutlichen Vorteil für informierte Patienten dar, auch wenn dies im praktischen Alltag einer angepassten Patientenführung bedarf.</p> <p>Die bislang gemachten Erfahrungen an Patienten, bestätigen in der Praxis, dass eine orale Therapieoption mit dieser Substanzklasse einen echten Fortschritt für den Patienten bringt. Die oft für den Patienten bestehenden NW an der Injektionsstelle (bis zu Abszessähnlichen lokalen NW) sind damit kein Thema mehr. Insgesamt stellt Relugolix daher eine wertvolle Ergänzung und sinnvolle Alternative der therapeutischen Möglichkeiten dar.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Relugolix

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 20. Februar 2023

von 10:00 Uhr bis 10:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Accord Healthcare GmbH:**

Herr Komischke

Herr Dr. Apfel

Herr Dr. Rakov

Frau Dr. Koop

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Denker

Frau Dr. Fanter

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Frau Dr. Naqvi

Herr Renninger

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Burkhardt

Frau Beinhauer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Schaftner

Frau Dr. Gerstner

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Frau Weikl

Frau Stiefel

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Dieser Montag ist wieder Anhörungstag. Ich begrüße Sie herzlich zur Anhörung zu Relugolix zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms.

Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiGs vom 12. Januar dieses Jahres. Stellungnahmen haben wir zum einen vom pharmazeutischen Hersteller, Accord Healthcare, und zum anderen von weiteren pharmazeutischen Unternehmen – Astellas Pharma, Bayer Vital, Ipsen, MSD Sharp & Dohme und Takeda –, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Urologie, dem niedergelassenen Urologen Dr. Götz Geiges sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst wieder die lästige Pflicht der Anwesenheitskontrolle erfüllen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Accord Healthcare sind Herr Komischke, Herr Dr. Apfel, Herr Dr. Rakov und Frau Dr. Koop, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und für die DGU Herr Professor Dr. Grimm anwesend. Ich begrüße Herrn Denker und Frau Dr. Fanter für Takeda, Frau Dr. Naqvi und Herrn Renninger für Astellas, Frau Dr. Burkhardt für Bayer, Frau Schaftner und Frau Dr. Gerstner für MSD, Frau Weigl und Frau Stiefel für Ipsen und Herrn Bussilliat für den vfa. Bei Frau Beinhauer für Bayer mache ich ein Fragezeichen. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zunächst einmal zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff einzuführen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Accord?

Herr Komischke (Accord Healthcare): Schönen guten Morgen zusammen! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte, Herr Professor Hecken, und für die Gelegenheit, in dieser Anhörung zu Relugolix unsere Sichtweise vor dem Gremium darzulegen und auf Fragen und Antworten einzugehen.

Ich würde kurz damit beginnen wollen, das Team vorzustellen. Frau Doktor Anja Koop von Accord ist leider krank und musste sich aus dem Hotel dazuwählen. Ich hoffe, sie hält die eine Stunde durch, und bitte um ein bisschen Nachsicht, falls es da zu kurzen Verzögerungen kommen sollte. Frau Dr. Koop wird sich hauptsächlich rund um das Thema Dossier äußern. Des Weiteren würde ich gerne Herrn Dr. Slava Rakov, der als Mediziner insbesondere Fragen zum Studiendesign entgegennehmen wird, und Herrn Dr. Rainer Apfel, der sich hauptsächlich mit den Themen rund um den Versorgungskontext beschäftigen wird, vorstellen. – Das ist das Team für Accord Healthcare.

Es ist das erste Nutzenbewertungsverfahren für uns. Wir sind ein Unternehmen, das auf Onkologika fokussiert ist. Wir haben dort unseren geschäftlichen Schwerpunkt, stellen viele Generika und Biosimilars in diesem Bereich her. Das ist somit unser erstes Nutzenbewertungsverfahren und unsere erste mündliche Anhörung. Darauf und auf den Austausch heute freuen wir uns sehr.

Ebenso zum ersten Mal haben wir mit Relugolix einen Wirkstoff zur Behandlung des hormonsensitiven fortgeschrittenen Prostatakarzinoms; das ist Gegenstand der frühen Nutzenbewertung. Bei Relugolix handelt es sich um einen neuen, innovativen GnRH-Rezeptor-Antagonist, der bei der ADT eingesetzt wird. Die ADT gilt seit Langem als Standardtherapie für das fortgeschrittene hormonsensitive Prostatakarzinom. Relugolix stellt dabei eine schnelle und effiziente Variante dar, die das Testosteron schnell und effizient senkt und damit das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder ganz verhindern kann.

Relugolix hat darüber hinaus drei wesentliche Vorteile. Der erste wesentliche Vorteil ist die flexible orale Gabe, die einen schnellen Wiederanstieg des Testosterons nach Absetzen der Medikation ermöglicht. Das ist mit den bisherigen Wirkstoffen so nicht möglich, da es sich dabei um Depotformulierungen handelt. Eine zusätzliche Medikamentengabe ist somit bei Relugolix nicht vonnöten.

Der zweite Vorteil ist die Vermeidung eines Testosteronanstiegs zu Therapiebeginn. Dieser muss im Rahmen von Relugolix nicht medikamentös begleitet werden, was einen weiteren deutlichen Vorteil darstellt.

Der dritte große Vorteil ist die Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen. Bei den kardiovaskulären Ereignissen sind ja insbesondere Männer mit Prostatakarzinom betroffen, die diesen Zusatzerkrankungen in deutlich höherem Maße als gesunde Altersgenossen ausgesetzt sind. Bei dem Wirkstoff Relugolix kann die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse also deutlich verringert werden, die bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen oder auch bei Diabetes besonders problematisch sein kann. Das ist eine Verbesserung in der Therapie, die einfach von entscheidender Bedeutung ist.

Ich würde gern wie folgt zusammenfassen: Aufgrund der genannten Vorteile ist durch Relugolix eine wichtige Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms gegeben.

Hier auch noch kurz auf die Nutzenbewertung des IQWiGs eingehend: Wir konnten sowohl im Dossier als auch in den nachgereichten Daten deutlich zeigen, dass wir eine Verringerung der kardiovaskulären Ereignisse um 80 Prozent erzielen. Die Zahl der MACE war im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Leuprorelin in diesem Fall, also um 80 Prozent reduziert.

Zusammenfassend bleibt noch zu sagen, dass die nachgereichten Analysen konsistente Ergebnisse bezüglich MACE gezeigt haben, so wie sie auch im Dossier dargestellt wurden. Diese Effekte sind bedeutend und auch klinisch relevant. Der Vorteil von Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse ist somit ein Vorteil bei schwerwiegenden Symptomen des Prostatakarzinoms. Das Ganze rechtfertigt in der Summe daher einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Mit diesen kurzen einleitenden Worten möchte ich erst mal abschließen. Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Komischke. – Meine erste Frage geht an Herrn Wörmann und an Herrn Grimm. Sie weisen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ja darauf hin, dass die kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Toxizität bei Prostatakarzinompatienten eine sehr hohe Relevanz habe. In den Studiendaten zeigt sich für die schweren kardialen Komplikationen diesbezüglich ja ein Vorteil für den hier zur Bewertung stehenden Wirkstoff. Deshalb diese Frage: Sehen Sie trotz der Kritik des IQWiG an diesem Endpunkt, der ja doch sehr stark infrage gestellt wird, dennoch einen Vorteil von Relugolix? Herr Komischke hatte ja gerade eben noch auf die kardiovaskulären Vorteile hingewiesen. Wie können wir, wie müssen wir das einordnen? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich anfangen. Erst mal ist das ganz grundsätzlich in der Tat ein Problem, und wir alle weisen darauf hin, dass unter einer Androgendeprivation die Rate kardiovaskulärer Komplikationen gerade bei den älteren Patienten ansteigt. Insofern ist das für uns ein ganz kritischer Punkt. Da müssen wir vorsichtig sagen: Das geht nicht alleine auf diese Arzneimittel zurück. Die ganze Testosteronsuppression führt zu Gewichtszunahme, führt zu einem metabolischen Syndrom. Das heißt, wir haben hier ein relativ komplexes Bild, was dazu führt, dass bei diesen älteren Männern die Rate kardiovaskulärer Komplikationen erhöht ist. Wenn wir alle Daten, die uns vorliegen, überschauen, sehen wir, dass die Rate immerhin bei 10 Prozent liegt. Das ist schon nicht banal.

Dazu kommt – das ist eine Sache, die Sie hier auch mit begleitet haben –, dass zum Beispiel Abirateron auch die Rate arterieller Hypertonien erhöht. Ich glaube, damals war sie 5 Prozent höher als im Vergleichsarm. Das ist nicht banal. Bei Enzalutamid gibt es eine etwas erhöhte Fallrate bei Patienten, bei denen die Sorge ist, dass zerebrovaskuläre Komplikationen vorliegen. Das heißt: Das ist jetzt in der Studie nicht direkt analysiert worden, aber kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Faktoren sind ein riesiges Thema in dieser Gruppe von Patienten.

Wir sagen natürlich – das haben wir auch in der Stellungnahme gesagt –: Ärztlicherseits müssen wir noch weiter vorne anfangen. Wir müssen gucken: Wer ist überhaupt für so etwas geeignet, und wer ist nicht geeignet? Das heißt: Wenn wir sie schon behandeln, dann zählen die Zahlen, die wir jetzt aus HERO kennen; auf der anderen Seite kann es auch Patienten geben, bei denen man von vornherein entscheidet, dass es vielleicht gar nicht klug ist, diese Medikamente einzusetzen. – Das war die Einführung dazu. Für uns ist das also ein großes Thema; insofern ist das relevant.

Das Thema der letzten Jahre ist allerdings etwas anderes gewesen. Das Thema der letzten Jahre ist nicht eine Einzelsubstanzbewertung gewesen, sondern das Thema war, ob die Substanzklasse der Antagonisten im Vergleich zu den Agonisten nicht grundsätzlich zu einer etwas verbesserten, also niedrigeren Rate zerebrovaskulärer Komplikationen führt. Das wären zum Beispiel Substanzen wie Degarelix. Da haben wir vorsichtig gesagt: Man hätte natürlich auch gegenüber diesen vergleichen können.

Das, was hier gesehen wird, sehen auch wir. Rein studienmäßig ist bei uns die Diskussion aber ziemlich heftig gewesen. Wir hätten uns natürlich gewünscht, dass der primäre Endpunkt genau das gewesen wäre. Der primäre Endpunkt ist hier aber ein Surrogatparameter gewesen, nämlich ein Laborparameter, die Testosteronsuppression. Sozusagen als Nebeneffekt erschien uns, dass auch die Rate zerebrovaskulärer oder kardialer Komplikationen niedriger war. Insofern sehen wir das rein formal und sehen das auch als einen Gewinn an. Aber es gibt eben ein paar Fragen, was die Methodik angeht.

Ich möchte vorsichtig noch sagen – vielleicht darf ich das gleich zitieren –: Es gibt schon auch eine große Sympathie für diese Art von Medikamenten, weil sie oral zu geben sind, während das intramuskuläre Präparat durchaus auch mit lokalen Nebenwirkungen assoziiert ist. Das heißt, auf der Verbraucherseite gibt es eine Sympathie für orale Therapien.

Das ist unsere vorsichtige Stellungnahme: Wir sehen die Reduktion; wir halten sie für relevant. Es könnte sich um einen Klasseneffekt handeln. Und die Frage der Methodik ist offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grimm, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja. Die grundsätzliche Frage ist eben: Verursachen die Antagonisten weniger kardiale Nebenwirkungen, als das die Agonisten tun, auch wenn das ein Problem ist, das jede ADT sozusagen innehat. Da ist mein Problem so ein bisschen: Mir erschließt sich die biologische Rationale nicht, warum das so sein sollte. Zu den statistischen Problemen kann das IQWiG vielleicht besser Stellung nehmen. Auch die EMA hat diese Problematik ja im EPAR thematisiert.

Es gibt eine randomisierte Studie für Degarelix, also einen anderen GnRH-Antagonisten, gegen einen Agonisten. Diese Studie hat den Vorteil eben nicht gezeigt. Die Studie wurde nach 545 statt 900 Patienten vorzeitig abgebrochen. Dort war der primäre Endpunkt eben die Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis, und da war die Rate bei den Antagonisten sogar etwas höher als bei den Agonisten.

Ich sage mal, ich bin nicht hundertprozentig davon überzeugt, dass es diesen Vorteil bezüglich der kardiovaskulären Risiken gibt, insbesondere weil sich mir die biologische Rationale nicht erschließt; aber das ist in der Studie so berichtet worden. Von daher haben wir ja auch am

Ende unserer Stellungnahme geschrieben, dass Relugolix eine Option sein könnte, spezifisch für solche Patienten, die kardiovaskuläre Risikofaktoren mitbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht bleiben wir direkt bei dem Thema, nämlich den methodischen Problemen. Ich kann Herrn Wörmann nur recht geben: Man muss sich fragen, warum man, wenn der Anspruch ist, die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse zu reduzieren, diese Studie nicht darauf ausgelegt hat, genau das zu zeigen, und warum man nicht auch dementsprechend damit umgegangen ist und ähnlich wie zum Beispiel in kardiovaskulären Endpunktstudien im Diabetesbereich die Endpunkte dementsprechend erhoben hat, die Ereignisse adjudiziert hat etc. Das ist in der Studie ja nicht passiert. Das heißt, wir haben hier eigentlich eine übliche UE-Erhebung mit all ihren Unsicherheiten. Damit muss man dann auch in der Interpretation der Ergebnisse umgehen.

Insbesondere ist es hier auch so, dass die Ereignisse sehr selten sind. Der Effekt, den man jetzt auch anhand der nachgereichten Daten erst mal sieht, ist also zwar da, aber schon relativ knapp. Wir haben sieben vs. drei Ereignisse. Ein Ereignis mehr oder weniger kann da schon den Ausschlag geben.

Deswegen hätte ich da eine Frage an den Hersteller. Wir haben uns auch die Daten angeschaut, die Sie nachgereicht haben. Sie erschienen uns teilweise nicht ganz plausibel. Sie hatten jetzt Daten einerseits zu dem Verbatim, also dem genauen Wortlaut, den der Prüfarzt eingetragen hat, und andererseits dem MedDRA-Code, der dann eingegangen ist, nachgereicht. An einer Stelle geht es um die transiente ischämische Attacke, also ein zerebrovaskuläres Ereignis, das Sie mit CTCAE-Grad 3 angegeben haben. Laut CTCAE gibt es aber gar keinen Grad 3 bei der transienten ischämischen Attacke; das ist da also einfach gar nicht vorgesehen. Deswegen passt das bei uns nicht zusammen. Und wenn dann dieses Ereignis, das auch noch auf der Leuprorelin-Seite ist, gegebenenfalls wegfällt, muss man sich schon fragen: Bleibt der Effekt, den man sieht – wie gesagt: es gibt nur sehr wenige Ereignisse – überhaupt bestehen? Vielleicht können Sie erläutern, wie es bei diesem einen Ereignis zu dieser Einschätzung kam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer vom pharmazeutischen Unternehmer möchte das beantworten?

Herr Dr. Rakov (Accord Healthcare): Wie ich sehe, gibt es in dieser Konversation drei Fragen. Zuerst: Warum wurde diese Studie anders geplant und nicht als eine MACE-Studie designt? Die Antwort ist, dass wir natürlich eine Pivotal Study geplant haben, um generell die Effektivität und auch die Sicherheit der Behandlung zu überprüfen. MACE wurden im Voraus im Protokoll erwähnt und definiert. MACE wurden auch im Statistical Analysis Plan definiert und auch von der FDA überprüft, bevor wir den Data Lock gemacht haben. Daher wurden die MACE-Punkte prädefiniert, allerdings nicht als primäre Resultate, nicht als primäre Endpoints in dieser Studie. Das ist wiederum dadurch zu erklären, dass das eine Entwicklungsstudie ist. Und zuerst wollten wir die Effektivität und auch generell die Sicherheit der Behandlung mit Relugolix im Vergleich zur Standardtherapie Leuprorelin nachweisen.

Was die Adjudizierung von MACE-Events anbelangt: Der Grund liegt im Studiendesign. Diese Studie wurde nicht als eine Sicherheitsstudie oder MACE-Studie geplant. Deswegen haben wir keine Adjudizierung angewandt. Aber wir haben gewisse Strukturen und Prozesse in der Studie vorgesehen, um die Erhebung von MACE auf strukturierte Art und Weise durchzuführen. Dazu gehörten auch die Guidelines oder die Empfehlungen von „Cardiovascular and Stroke Endpoints Definitions“. Es gab ein Gremium mit internationalen Experten, und diese Experten haben auf Initiative der FDA Empfehlungen in Bezug auf die Datenerhebung in kardiovaskulären Studien veröffentlicht. Diese Publikation wurde 2017 veröffentlicht. Wir sind diesen Empfehlungen gefolgt.

Zum anderen: Alle Events wurden in der Studie auch von Studienmonitoren überprüft und verifiziert, die auch kompletten Zugang zu Originalquellen, zu den klinischen Daten, hatten und jedes einzelne Event verifizieren konnten. Wenn es da irgendwelche Unklarheiten gab oder wenn die Daten vermisst wurden, konnten sie das an der Stelle klären. Daher haben wir im Grunde genommen zu jedem MACE, das in der Studie rapportiert wurde, auch Narratives. Wir sehen auch, dass dieses Vorgehen zumindest zum Teil fehlende Adjudizierung kompensiert hat, und wir sehen, dass die Daten sehr valide erhoben wurden. Dadurch konnten wir zeigen, dass in unserer Studie Relugolix im Vergleich zum Komparator Leuprorelin einen beträchtlichen Zusatznutzen hat. Es ist richtig, dass wir keine sehr große Zahl von Adverse Events, die als MACE bezeichnet wurden, beobachtet haben, aber insgesamt haben wir in der totalen Population 44 Events beobachtet, und in der Population B, die im Fokus des Dossiers steht, haben wir 16 Events beobachtet. Auch im EPAR-Statement gibt es eine Ausführung in Bezug auf die Zahl der Adverse Events, wo gesagt wird, dass die Größe des Unterschieds ausreichend ist, um die Daten als zuverlässig zu betrachten, und ein Zufall in der Datenerhebung auszuschließen ist. Daher sehen wir es so, dass das kein Hindernis sein sollte. Das gilt insbesondere, wenn wir verschiedene Sensitivitätsanalysen betrachten, die weiterhin einen signifikanten Vorteil von Relugolix im Vergleich zum Komparator nachweisen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Zunächst würde ich mal festhalten, dass diese Verifizierung anhand der Studienmonitore, die Sie vorgenommen haben, mit einer Adjudizierung natürlich nicht gleichzusetzen ist. Denn allenfalls können dadurch ja Implausibilitäten in den Daten erfasst werden; aber die Überprüfung der klinischen Einschätzung erfolgt ja nicht durch Studienmonitore, sondern das wird ja in der Regel anders gemacht.

Das Zweite: Auf die spezifische Frage, die ich eben zu dieser Implausibilität, die ich aufgezeigt hatte, gestellt hatte, haben Sie tatsächlich nicht geantwortet. Das müssten Sie mir also noch erläutern. In der Tat: Der Effekt ist statistisch gesehen da. Der p-Wert ist aber bei 0,024, und das bei sehr geringen Ereigniszahlen. Das heißt, jedes einzelne Ereignis, das dazukommt oder wegfällt, ändert den p-Wert massiv. Und es kann tatsächlich auch sein, dass der Effekt dann nicht mehr signifikant ist. Deswegen ist es echt wichtig, für jedes Ereignis Sicherheit zu haben, dass es wirklich plausibel ist und dass das stimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Noch mal Herr Rakov oder sonst jemand vom PU?

Herr Dr. Rakov (Accord Healthcare): Herr Vervölgyi, vielen Dank für diese Nachfrage. Ja, Sie haben vollkommen recht: Natürlich kann man die Adjudizierung in so einer Studie nicht komplett ersetzen, und wir sehen das auch ein. Was diesen einzelnen Fall anbelangt: Wir können das retrospektiv natürlich nicht ändern. Es ist, wie es ist. Wir müssen die Daten so darstellen, wie sie in der Studie erhoben wurden.

Das ist vielleicht ein Beispiel dafür, dass eine Adjudizierung mehr zur Qualität der Daten beitragen würde, wobei ich auch auf die Sensitivitätsanalysen zurückkommen und sagen möchte, dass wir bei jedem Datenschnitt sehen, dass der MACE-Effekt bleibt. Natürlich kann jeder einzelne Fall dazu beitragen. Aber bei jedem Datenschnitt verlieren wir gewisse Fälle in beiden Gruppen; trotzdem sehen wir einen signifikanten Effekt. Das gibt uns auch Zuversicht, dass die Daten doch valide erhoben wurden und auch einen beträchtlichen Zusatznutzen für Relugolix zeigen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Danke. Das lasse ich jetzt mal so stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Ich dachte, Sie hätten noch einen dritten Anlauf starten wollen. – Weitere Fragen bitte. – Herr Sievers, GKV-SV, bitte.

Herr Sievers: Wir haben eine Frage zu den gewählten Dosierungen in der Studie HERO. Hier gab es zwei Dosierungen: Einmal wurden in den Ländern Japan, Taiwan und China 11,25 mg für die Drei-Monats-Applikation gewählt, und im restlichen Teil der Welt wurden 22,5 mg gewählt. Wir wollten eine Frage zu den Dosierungen an den PU stellen, nämlich weshalb hier diese unterschiedlichen Dosierungen gewählt wurden. Und an die Kliniker: Es sind in Deutschland ja beide Dosierungen zugelassen. Wonach wird in der Praxis entschieden, welche Dosierung für den Patienten gewählt wird? Gibt es da Unterschiede in Wirksamkeit und Verträglichkeit, und gibt es hier einen Therapiestandard bezüglich der Dosierung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann beginnen wir mit Herrn Rakov für den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Rakov (Accord Healthcare): Die Dosierung in der Studie wurde basierend auf der Zulassung von Leuprorelin in verschiedenen Ländern ausgewählt. In den asiatischen Ländern, wo die Studie auch durchgeführt wurde – das sind Japan, Südkorea und Taiwan – ist Leuprorelin nur in einer Dosierung zugelassen, und zwar in dieser niedrigen Dosierung, 11,25 mg. In den europäischen Ländern inklusive Deutschland gibt es, so wie Sie es auch erwähnt haben, weitere Dosierungen, die für die Behandlung des hormonsensitiven Prostatakarzinoms zugelassen sind. Und in den USA, wo die Studie auch in vielen Zentren durchgeführt wurde, wurde nur die hohe Dosierung von Leuprorelin von 22,5 mg zugelassen. Daher: Wir wollten die Studie so weit, wie es geht, einheitlich gestalten, und wir haben die Dosierung ausgesucht, die in beiden großen Regionen – Europa und USA – und anderen Ländern angewandt wird. Nur in asiatischen Ländern wurden wir durch die Zulassung von Leuprorelin gebunden, die sich nur auf die niedrigere Dosierung bezieht. Das war der Grund für die Dosierung von Leuprorelin in der HERO Study.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt an die Kliniker: Gibt es irgendeinen Algorithmus oder irgendeine Präferenz, oder wonach richtet sich die Dosierung?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich denke, dass bei uns nur die 22,5 mg angewendet werden. Ganz sicher bin ich mir nicht; das müsste man mal einen der Hersteller fragen. Takeda zum Beispiel kann sicher die Frage beantworten, was üblich ist. Aber ich glaube gar nicht, dass wir hier andere Depots liegen haben.

Herr Denker (Takeda): Danke, Herr Professor Grimm, für den Hinweis. Ich habe das Zögern gerade gespürt. Das liegt daran, dass natürlich 90 Prozent dieser Substanzklassen im niedergelassenen Bereich verordnet werden. Wenn man die offiziellen Daten, die jedem Pharmaunternehmen und auch den Behörden zur Verfügung stehen, kennt, dann muss man sagen, dass in Deutschland und in Europa beide Dosierungen zugelassen sind und dass in Europa die niedrige Dosierung eindeutig den Markt beherrscht. Für den deutschen Markt ist es so, dass, wenn Sie die Zwölf-Monate-Verordnungswerte nehmen, dann auf das Leuprorelin in der Dosis 11,25 mg, das heißt exakt in der Dosis, die auch in den asiatischen Ländern vorhanden war, über das gesamte Jahr ein Marktanteil von 45 Prozent unter allen Prostatakarzinom-Patienten, die behandelt werden, entfällt. Das Prüfpräparat – das war in diesem Fall Eligard, 22,5 mg in einer Leuprorelin-Atrigel-Matrix – hat, anders als die 11,25-mg-Dosis, einen Marktanteil von 7,62 Prozent im Zwölf-Monats-Wert, gemessen im Dezember 2022. Das heißt also, in Deutschland ist, wenn man die Ratio 11,25 mg vs. 22,5 mg nimmt, das Verhältnis ungefähr 45 zu 8 Prozent.

In Europa insgesamt – ich sage jetzt mal, da kann ich über die Zahlen und Daten jetzt nicht so verfügen; das würde jetzt auch zu weit führen – liegt die Marktführerschaft bei den 11,25 mg, und zwar aus zwei Gründen. Erstens: Warum mehr Dosis, wenn nicht nötig? Das Zweite ist die frühere Zulassung dieser Dosen in Europa im Vergleich zu dem in dieser Studie gewählten Vergleichspräparat. – Das war's dazu. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Denker, für diese Hilfestellung. – Dann hätten wir das, Herr Sievers, oder?

Herr Sievers: Genau. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi noch mal.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich hätte noch eine Frage zum Zuschnitt der Teilpopulation. Es war ja so, dass wir zwei verschiedene Gruppen von Patienten in der Teilpopulation der Studie haben – es waren insgesamt ja drei Gruppen –: einmal die Patienten, die eine Erstlinienbehandlung bekommen, und einmal diejenigen nach Rezidiv. Bei denen mit der Erstlinienbehandlung ging aus den Einschlusskriterien hervor, dass sie weder für eine Strahlentherapie noch für eine Operation infrage kommen. Für die Patienten nach Rezidiv geht aus den Einschlusskriterien erst mal nur hervor, dass sie nicht mehr für eine operative Therapie infrage kommen. Deswegen war für uns noch immer unsicher, ob die Patienten tatsächlich nicht noch für eine für eine Salvage-Strahlentherapie infrage kommen. In der Studie war es ja auch so, dass zwei Monate nach Beginn auch Strahlentherapien erlaubt waren. Und da haben wir gesehen, dass ein gewisser Anteil auch noch primäre bzw. Salvage-Strahlentherapien bekommen hat. Wir hatten das auch in der Dossierbewertung beschrieben und auch beschrieben, welche Angaben eigentlich nötig gewesen wären, um das besser einschätzen zu können. Darauf sind Sie – das geht jetzt an den PU – gar nicht eingegangen. Deswegen meine Frage an Sie: Woran würden Sie es festmachen, dass diese Patienten nicht mehr für eine Strahlentherapie infrage kommen? Anhand welcher Daten haben Sie das festgemacht? Sie haben das im Dossier ja nicht wirklich begründet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte? Herr Rakov, Sie bewegen sich. Wer sich bewegt, ist dran.

Herr Dr. Rakov (Accord Healthcare): Ja, ich bewege mich, und ich habe auch ein Signal in den Chat geschickt, dass ich diese Frage vielleicht zumindest zum Teil beantworten könnte. Und zwar wurden die Einschlusskriterien so definiert, wie es jetzt gerade erwähnt wurde: Wir haben drei Patientenpopulationen in die Studie eingeschlossen. Bei der Patientenpopulation, für die die kurative Therapie nicht als erfolgsversprechend angesehen wurde, hat man Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin eingesetzt. Das wurde den Investigators überlassen, den Ärzten, die Patienten in die Studie eingeschlossen haben; das war eine klinische Entscheidung. Wir haben die Angaben, warum diese Patienten eingeschlossen wurden, in der Studie nicht gesammelt. Das war den Klinikern überlassen, und das ist auch das, was in der klinischen Praxis – davon gehe ich aus – alltäglich passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rakov. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte kurz ergänzen – das darf Herr Grimm aber auch – : Auch die Salvage-Strahlentherapie hat unter bestimmten Bedingungen eine zusätzliche Androgendeprivation als Standardtherapie. Ich glaube, in der Leitlinie, deren Erstellung Herr Grimm mit koordiniert hat, war die Grenze bei einem PSA-Wert von 0,7. Es gibt also relativ viele, die auch mit einer Salvage-Strahlentherapie eine Androgendeprivation bekommen. Ich sage das nur, um deutlich zu machen: Es ist nicht so ein Schwarz-Weiß-Phänomen, auch wenn jemand für die Salvage-Strahlentherapie geeignet wäre.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Dem ist nichts hinzuzufügen. Es gibt bestimmte Konstellationen, wo auch bei einer Salvage-Strahlenbehandlung die ADT dazukommt. Die Evidenz mehrt sich, dass das auch sinnvoll sein kann.

Vielleicht an dieser Stelle dann noch ein Kommentar. Herr Wörmann ist ja am Anfang auch darauf eingegangen, dass wir hier, anders als bei diesen Depotinjektionen, eine orale Therapie haben. Tatsächlich wird bei uns, warum auch immer, das Eligard von unserer Apotheke eingekauft, das dann in der Dosierung 22,5 mg verabreicht wird. Oder wir verwenden eben das Degarelix in anderen GnRH-Antagonisten. Da gibt es an den Injektionsstellen schon immer wieder Probleme. Bei manchen Patienten muss man die Therapie dann sogar abbrechen oder auf ein anderes Präparat umstellen, weil diejenigen lokal dann doch deutliche Schwellungen

und auch Knotenbildung in der Haut haben, sodass man das abbrechen muss. Das ist ein Vorteil, auf den wir ja auch in unserer Stellungnahme hingewiesen haben.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich würde jetzt mal festhalten, dass es diese Information nicht gibt und bei uns diese Unsicherheit verbleibt. – Vielleicht an Herrn Wörmann und Herrn Grimm: Es ging nicht darum, dass die Patienten dann keine ADT mehr bekommen sollten, sondern darum, dass sie dann in einer anderen Fragestellung mit einer anderen zweckmäßigen Vergleichstherapie landen, in einer Situation, in der die Salvage-Strahlentherapie zusätzlich zur ADT gegeben werden sollte. Daher rührte meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Weitere Fragen? – Herr Bartmann, KBV.

Herr Dr. Bartmann: Ich wollte zu den supportiven Endpunkten bei den Klinikern noch mal nachfragen, welche klinische Bedeutung die Veränderung der Testosteronkonzentration und die PSA-Ansprechrage in der klinischen Praxis haben könnten, also wie der Stellenwert ist. Das noch mal zur Erläuterung. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir machen ja eine Androgendeprivationstherapie, das heißt, wir wollen, dass das Testosteron auf dem Kastrationsniveau, im Grunde genommen so tief wie möglich ist, zumindest bei 250 ng/dl. Es ist insofern für uns ein wichtiger Surrogatparameter einer effektiven Therapie.

Das Gleiche gilt letztlich für den PSA-Abfall. Der PSA-Abfall sagt uns zunächst mal, dass wir den Tumor kontrollieren. Bei der einfachen ADT machen wir bei den weiteren Kontrollen praktisch nur PSA-Kontrollen, weil wir immer davon ausgehen, dass, wenn der PSA auf einem niedrigen Niveau bleibt, auch kein Progress der Tumorerkrankung vorliegt. Dass der PSA wieder ansteigt, ist dann letztlich ein Indikator für uns, dass die Erkrankung fortschreitet. Das geht dann meistens Veränderungen in der Bildgebung – sprich: dem Fortschreiten von Metastasen – oder einem lokalen Tumorprogress voraus.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein Diskussionspunkt war in der Vorentscheidung auch: Ob man sich für eine orale oder eine Injektionstherapie entscheidet, hat auch mit der Compliance zu tun. Compliance, also ob jemand seine Tabletten auch wirklich nimmt, kann mithilfe des Testosteronspiegels kontrolliert werden. Das ist hier jetzt nicht kriegsentscheidend; aber die orale Therapie ist schon ein Punkt, der in der Versorgung einen Einfluss hat, nicht nur insofern, als der Patient das möchte, sondern auch im Hinblick darauf, wie der verordnende, meistens niedergelassene Arzt den Patienten bezüglich der Therapieadhärenz einschätzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Bartmann, Frage beantwortet?

Herr Dr. Bartmann: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Grimm noch mal.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht noch eine kleine Ergänzung dazu. Wenn wir bei dem Patienten einen PSA-Anstieg sehen und davon ausgehen, dass er jetzt resistent gegen diese Therapie wird, ist der erste Schritt im Grunde genommen, dass man das Testosteron noch mal kontrolliert, um nachzuschauen, ob die Unterdrückung des Testosterons tatsächlich effektiv funktioniert. So ist also das Verhältnis zwischen PSA und Testosteron.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, wenn es gewünscht ist, noch mal zusammenzufassen. Herr Komischke, machen Sie das wieder?

Herr Komischke (Accord Healthcare): Sehr geehrte Damen und Herren, in dieser Anhörung haben wir über MACE und die adäquate Vergleichstherapie gesprochen, und die Einteilung der Teilpopulation ist zum Diskussionspunkt geworden. Ich würde hier einfach nur noch mal gerne zusammenfassen wollen, dass wir mit Relugolix eine wichtige neue Behandlungsalternative der ADT zur Verfügung stellen, die durch die orale Darreichung eine flexiblere Therapie ermöglicht, und dass Relugolix im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auch in allen durchgeführten Analysen konsistent einen signifikanten Vorteil bei der Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt hat. Daher sehen wir bei Accord einen beträchtlichen Zusatznutzen als gegeben an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank! Herzlichen Dank an die beiden Kliniker, die uns Fragen beantwortet haben! Herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer und selbstverständlich auch an die Fragesteller! Wir werden das, was heute hier besprochen worden ist, zu diskutieren haben. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen einen schönen Resttag, sofern Sie nicht noch an den weiteren Anhörungen teilnehmen; Herr Wörmann ist ja gleich noch mehrfach dabei.

Wir unterbrechen jetzt an dieser Stelle die Sitzung. Wir haben jetzt 10:41 Uhr. Um 10:59 Uhr geht es dann mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön, bis später und dem Rest einen schönen Tag!

Schluss der Anhörung: 10:41 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-024 Relugolix

Stand: April 2022

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

Relugolix

[zur Behandlung des fortgeschrittenem, hormonabhängigen 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.	<ul style="list-style-type: none">• Orchiektomie¹• Brachytherapie ¹• Perkutane Strahlentherapie¹• Prostatektomie (ggf. mit Lymphadenektomie)¹
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</u> <ul style="list-style-type: none">• Abirateronacetat: Beschluss vom 07.06.2018• Apalutamid: Beschluss vom 20.08.2020• Enzalutamid: Beschluss vom 19.11.2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

¹ Zu dieser Behandlungsmethode wurde in der vorliegenden Indikation bisher keine Methodenbewertung durchgeführt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Relugolix N.N. Orgovyx®	Anwendungsgebiet gemäß positive Opinion vom 24.02.2022: Orgovyx is indicated for the treatment of adult patients with advanced hormone-sensitive prostate cancer. Inoffizielle Übersetzung laut pU Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigen Prostatakarzinom.
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko • zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteron- acetat G03HA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. • Initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können. • Zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten. • [...]
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist <ul style="list-style-type: none"> • Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LHRH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist • zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
GnRH-Agonisten/Antagonisten	
Degarelix	FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zugelassen:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L02BX02 Firmagon	<ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom. • zur Behandlung des lokal begrenzten Hochrisiko- und des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie. • als neoadjuvante Therapie vor einer Strahlentherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigen Prostatakarzinom.
Buserelin L02AE01 Profact	Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 Zoladex	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 z.B. Enantone	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. • Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie • [...]
Triptorelin L02AE04 z.B. Pamorelin	ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • des lokalisierten Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie. • [...]
Weitere Hormontherapeutika	
Abirateron- acetat L02BX03 Zytiga	ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) • [...]
Apalutamid L02BB05 Erleada	Erleada ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT). • [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	10
3.3 Leitlinien.....	37
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	112
Referenzen.....	115
Anhang.....	118

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Indikation

Orgovyx® ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigen Prostatakarzinom.

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.02.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 3103 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 25 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Sathianathen NJ et al., 2018 [18].

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

Fragestellung

To assess the effects of early versus deferred standard AST for advanced hormone-sensitive prostate cancer.

Methodik

Population:

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

Intervention:

- taxane-based chemotherapy with systemic androgen deprivation therapy (ADT) within 120 days of beginning ADT
- taxane-based chemotherapy at a dose of 75mg per square meter of body surface area at three-weekly intervals for six or nine cycles in addition to ADT

Komparator:

- Androgen deprivation therapy only (using luteinizing hormone-releasing hormone agonist or antagonist; combination of antiandrogen plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist (maximum androgen blockade); or bilateral orchiectomy).

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Time to death due to any cause.
 - 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; 2,261 participants

Charakteristika der Population:

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

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

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

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias Item for each Included study.

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

Studienergebnisse:

• **Primary outcomes**

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	N° 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)	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 high- er (0.13 higher to 5.57 higher)

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.2 Systematische Reviews

Wang L et al., 2021 [24].

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

Fragestellung

To compare the effectiveness and safety determined in randomized clinical trials of systemic treatments for mCSPC.

Methodik

Population:

- mCSPC

Intervention:

- docetaxel, abiraterone acetate, apalutamide, enzalutamide

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool (version 2.0)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Table 2. Risk of Bias Within Trials

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

Abbreviation expansions appear in footnotes to Table 1.

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

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

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

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

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

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

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

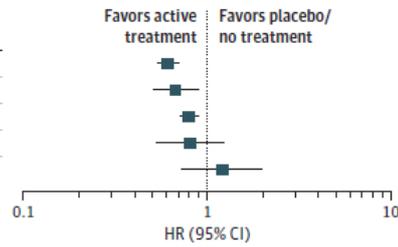
Studienergebnisse:

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

Figure 2. Treatment Ranking and Relative Effect

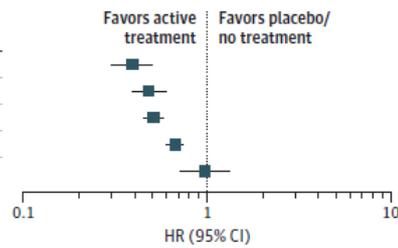
A Overall survival

Median rank	Active treatment	HR (95% CI)
1	Abiraterone acetate	0.61 (0.54-0.70)
2	Apalutamide	0.67 (0.51-0.89)
3	Docetaxel	0.79 (0.71-0.89)
4	Enzalutamide	0.81 (0.53-1.24)
5	SNA	1.21 (0.73-1.99)



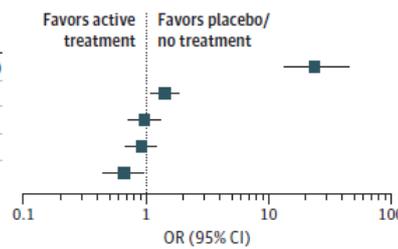
B Radiographic progression-free survival

Median rank	Active treatment	HR (95% CI)
1	Enzalutamide	0.39 (0.30-0.50)
2	Apalutamide	0.48 (0.39-0.60)
3	Abiraterone acetate	0.51 (0.45-0.58)
4	Docetaxel	0.67 (0.60-0.74)
5	SNA	0.97 (0.71-1.33)



C Serious adverse events

Median rank	Active treatment	OR (95% CI)
5	Docetaxel	23.72 (13.37-45.15)
4	Abiraterone acetate	1.42 (1.10-1.83)
3	Apalutamide	0.97 (0.72-1.32)
2	Enzalutamide	0.92 (0.68-1.23)
1	SNA	0.66 (0.45-0.96)



CI indicates credible interval; HR, hazard ratio; OR, odds ratio.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Es liegen weitere NMAs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor
 - Mori et al. 2021 [13] (NMA) ARAT vs. Docetaxel; Vorteil ARAT
 - Ferro et al. 2020 [6] (NMA) ARAT+ADT vs. Docetaxel+ADT; Vorteil ARAT gegenüber Docetaxel
 - Sathianathen NJ et al. 2020 [17] (NMA) ARAT und Docetaxel vs. ADT alone; Vorteil Kombi gegenüber ADT
 - Kassem L et al. 2018 [8] (NMA) Docetaxel+ADT vs. AA+ADT; Vorteil AA+ADT
 - Feyerabend S et al. 2018 [7] (NMA) abiraterone acetate vs. Docetaxel; Conclusion: Our findings suggest that AA+P+ADT is at least as effective as DOC+ADT in reducing the risk of death in men with mHSPC and better at preventing disease progression and improving QoL
 - Rydzewska LHM et al. 2017 [16] (SR und MA) AAP zu ADT. Conclusion: AAP Vorteil gegenüber ADT

Wang Y et al., 2020 [25].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

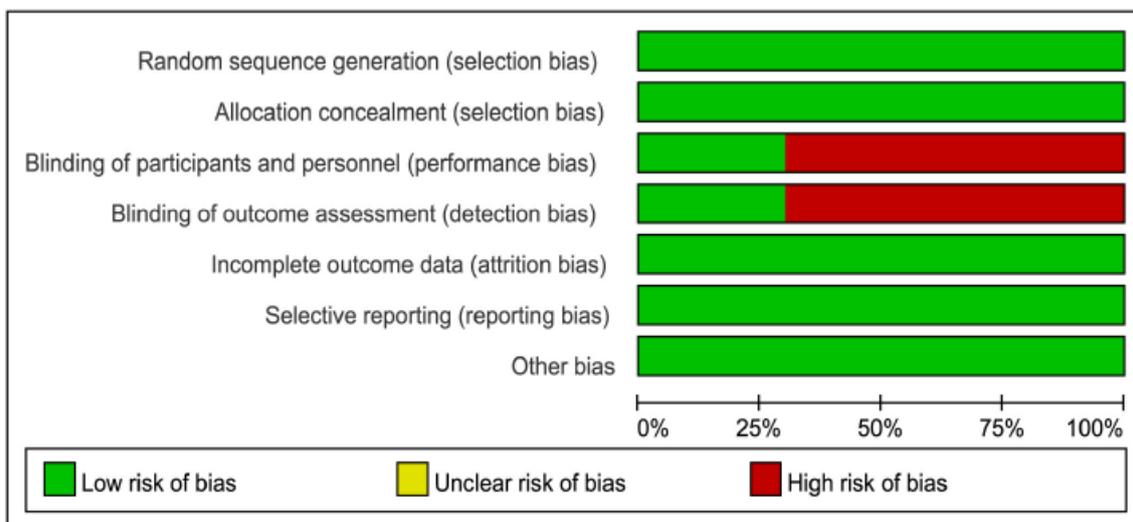
TABLE 1 | Characteristics of included randomized clinical trials in this analysis.

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

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

Qualität der Studien:

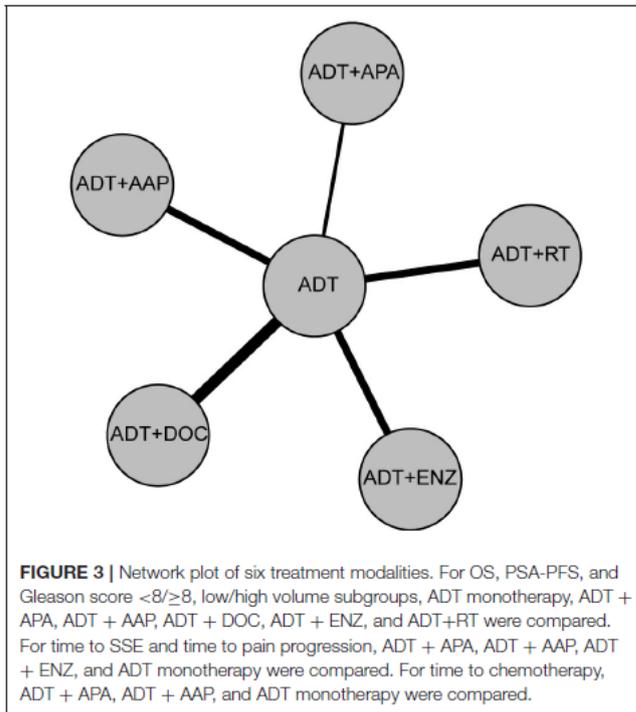
- Seven out of 10 studies were open-label trials and lacked blinding in the study design. All other aspects of the selected articles were determined to be of high quality according to our assessment.



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

Studienergebnisse:

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



- Indirect Comparisons of OS**

Compared to ADT monotherapy, ADT + AAP (HR=0.64, 95% CI 0.56–0.73), ADT + APA (HR= 0.67, 95% CI 0.51– 0.89), ADT + DOC (HR= 0.78, 95% CI 0.69–0.88), and ADT + ENZ (HR=0.53, 95% CI 0.37–0.75) all showed statistically significant survival benefits, while no advantages were observed in comparisons between the four combined treatment regimens. ADT + RT had the highest HR compared to ADT monotherapy (HR=0.96, 95%CI 0.85–1.1) and was inferior to every combined systemic therapy. Ranking results indicated a high likelihood that ADT + ENZ was superior (78.58%) to the other regimens in prolonging OS.
- Indirect Comparisons of PSA-PFS**

Nine of the 10 trials were included in the analysis of PSA-PFS. ADT + AAP (HR=0.30, 95% CI: 0.26–0.35), ADT + APA (HR=0.26, 95% CI: 0.21–0.32), ADT + DOC (HR=0.67, 95% CI: 0.54–0.84), ADT + ENZ (HR= 0.34, 95% CI: 0.26– 0.44), and ADT + RT (HR=0.86, 95% CI: 0.69–1.1) conferred a survival benefit over ADT monotherapy. ADT + APA was the most effective combined treatment regimen (83.17%) whereas ADT + RT (84.20%) ranked last.
- Indirect Comparisons of Health-Related QoL Outcomes**

We compared two health-related QoL outcomes; the results of indirect comparisons are shown in Table 2 and detailed ranking results are shown in Figure 5, Table 3. Four regimens (ADT + APA, ADT + AAP, ADT + ENZ, and ADT monotherapy) were compared in terms of time to SSE. The combined treatments had longer times to SSE than ADT monotherapy, although the differences were not statistically significant. ADT + ENZ (HR=0.51, 95% CI: 0.20–1.3) was the most effective regimen compared to ADT monotherapy according to rank, whereas ADT + APA had the highest HR (0.80, 95% CI: 0.33–2.0). However, these findings were not statistically significant.

The four regimens (ADT + APA, ADT + AAP, ADT + ENZ, and ADT monotherapy) were compared in terms of time to pain progression; all three combined therapies were found to be superior to ADT monotherapy but only ADT + AAP showed a statistically significant difference (HR=0.72, 95% CI: 0.61– 0.86). ADT + AAP was the highest-ranking regimen (79.90%), although all indirect comparisons yielded non-significant results.

- Indirect Comparisons of Time to Chemotherapy

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

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

	ADT + APA vs. ADT		ADT + AAP vs. ADT		ADT + DOC vs. ADT		ADT + ENZ vs. ADT		ADT + RT vs. ADT		ADT + AAP vs. ADT + AAP + APA		ADT + AAP vs. ADT + AAP + ENZ		ADT + AAP vs. ADT + AAP + DOC		ADT + AAP vs. ADT + AAP + ENZ		ADT + AAP vs. ADT + AAP + RT		ADT + AAP vs. ADT + AAP + DOC		ADT + AAP vs. ADT + AAP + ENZ					
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI										
OS	0.67	(0.51, 0.89)	0.64	(0.56, 0.73)	0.78	(0.69, 0.88)	0.53	(0.37, 0.75)	0.96	(0.85, 1.1)	0.95	(0.70, 1.30)	1.20	(0.85, 1.60)	1.4	(1.1, 1.9)	1.4	(1.1, 1.9)	1.20	(0.85, 1.60)	1.4	(1.1, 1.9)	1.20	(0.85, 1.60)	1.4	(1.1, 1.9)		
[HR (95%CI)]																												
PSA-PFS	0.26	(0.21, 0.32)	0.30	(0.26, 0.35)	0.67	(0.54, 0.84)	0.34	(0.26, 0.44)	0.86	(0.69, 1.1)	1.2	(0.9, 1.5)	2.6	(1.9, 3.5)	3.3	(2.4, 4.5)	3.3	(2.4, 4.5)	2.2	(1.7, 2.9)	2.2	(1.7, 2.9)	1.1	(0.84, 1.5)	1.3	(0.94, 1.8)		
Time to SSE	0.80	(0.33, 2)	0.76	(0.32, 1.8)	NA	NA	0.51	(0.20, 1.3)	NA	NA	0.94	(0.27, 3.3)	NA	NA	0.64	(0.17, 2.3)	0.68	(0.19, 2.4)	NA	NA	0.68	(0.19, 2.4)	NA	NA	NA	NA		
Time to pain progression	0.83	(0.65, 1.1)	0.72	(0.61, 0.86)	NA	NA	0.91	(0.78, 1.1)	NA	NA	0.88	(0.65, 1.2)	NA	NA	1.1	(0.83, 1.5)	1.3	(1.0, 1.6)	NA	NA	1.3	(1.0, 1.6)	NA	NA	NA	NA		
Time to chemotherapy	0.39	(0.27, 0.56)	0.51	(0.41, 0.63)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.3	(0.85, 2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
OS for high-volume subgroup	0.68	(0.50, 0.92)	0.62	(0.50, 0.74)	0.73	(0.62, 0.86)	0.64	(0.42, 0.99)	1.1	(0.92, 1.2)	0.91	(0.64, 1.3)	1.1	(0.76, 1.5)	1.6	(1.1, 2.2)	1.6	(1.1, 2.2)	1.2	(0.93, 1.5)	1.0	(0.65, 1.7)	1.7	(1.4, 2.2)	0.88	(0.56, 1.4)	1.5	(1.2, 1.8)
OS for low-volume subgroup	0.67	(0.34, 1.30)	0.72	(0.47, 1.1)	0.81	(0.64, 1.0)	0.38	(0.21, 0.69)	0.68	(0.54, 0.87)	1.1	(0.49, 2.4)	1.2	(0.59, 2.5)	1.0	(0.50, 2.1)	1.0	(0.50, 2.1)	1.1	(0.69, 1.8)	0.53	(0.25, 1.1)	0.95	(0.58, 1.5)	0.47	(0.25, 0.89)	0.84	(0.60, 1.2)
OS for GS <8 subgroup	0.56	(0.33, 0.95)	0.44	(0.15, 1.3)	0.71	(0.54, 0.92)	0.59	(0.30, 1.2)	1.1	(0.84, 1.5)	0.78	(0.23, 2.6)	1.3	(0.70, 2.3)	2.0	(1.1, 3.7)	2.0	(1.1, 3.7)	1.6	(0.54, 4.8)	1.4	(0.38, 4.8)	2.6	(0.85, 7.7)	0.83	(0.4, 1.7)	1.6	(1.1, 2.4)
OS for GS ≥8 subgroup	0.73	(0.36, 1.5)	0.67	(0.35, 1.3)	0.78	(0.53, 1.2)	0.70	(0.35, 1.4)	0.90	(0.48, 1.7)	0.92	(0.35, 2.4)	1.1	(0.48, 2.4)	1.2	(0.48, 3.2)	1.2	(0.48, 3.2)	1.2	(0.54, 2.5)	1.0	(0.4, 2.6)	1.4	(0.55, 3.4)	0.89	(0.40, 2)	1.2	(0.55, 2.5)

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Di Nunno V et al., 2020 [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/m²) in patients with radiologically proven mHSPC

Primary endpoint: overall survival (OS)

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

No. of patients

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

Median follow-up

83.9 months

Primary endpoint (mOS)

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

Secondary endpoints (bPFS, rPFS)

0.69 (95% CI, 0.55–0.87; p=0.002);

HR: 0.67 (95% CI, 0.54–0.84; p<0.001)

CHAARTED [7, 8]

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

Primary endpoint: overall survival (OS)

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

No. of patients

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

Median follow-up

53.7 months

Primary endpoint (mOS)

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

Secondary endpoints (TCRPC)

HR: 0.61 (95% CI, 0.52–0.73; p<0.001)

STAMPEDE [9]

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

No. of patients

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

Median follow-up

43 months

Primary endpoint (mOS)

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

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

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

Secondary endpoints (FFS)

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

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

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

LATITUDE [10]

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

Primary endpoints: OS, rPFS

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

Table 1 (continued)

No. of patients

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

Median follow-up

30.4 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. rPFS)

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

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

1. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.70, 95% CI 0.54–0.92, $p = 0.009$)
2. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.30, 95% CI 0.26–0.35, $p < 0.001$)
3. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.42, 95% CI 0.35–0.5, $p < 0.001$)
4. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.44, 95% CI 0.35–0.56, $p < 0.001$)
5. ADT + placebo + placebo vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.70, 95% CI 0.58–0.83, $p < 0.001$).

STAMPEDE [11]

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

No. of patients

957 ADT arm, 960 ADT + abiraterone + prednisone arm

Median follow-up

40 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. FFS)

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

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

1. ADT vs ADT + Abiraterone + prednisone (Grade 3–5 AEs occurred in 33% and 47% respectively)
2. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.46, 95% CI 0.37–0.58, $p < 0.001$)
3. ADT vs ADT + abiraterone + prednisone (HR = 0.40, 95% CI 0.34–0.47, $p < 0.001$)
4. Not reported

ARCHES [14]

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

No. of patients

576 ADT + placebo arm, 574 ADT + enzalutamide arm

Median follow-up

Not reported

Primary endpoints (1. mOS, 2. rPFS)

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

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

1. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (HR 0.19, 95% CI 0.13–0.26, $p < 0.0001$)
2. ADT + placebo vs ADT + Enzalutamide (HR 0.28, 95% CI 0.20–0.40, $p < 0.0001$)
3. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (17.6% vs 68.1%, $p < 0.0001$)
4. ADT + placebo vs ADT + enzalutamide (63.7% vs 83.1%, $p < 0.0001$)
5. Not reported

Table 1 (continued)

ENZAMET [13]

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

No. of patients:

562 ADT, 563 ADT + enzalutamide arm

Median follow-up:

34 months

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

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

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

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

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

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

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

TITAN [12]

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

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

No. of patients

527 ADT + placebo, 525 ADT + apalutamide

Median follow-up

22.7 months

Primary endpoints (1. mOS, 2. rPFS)

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

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

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

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

2. Not performed

3. Not performed

4. Not performed

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

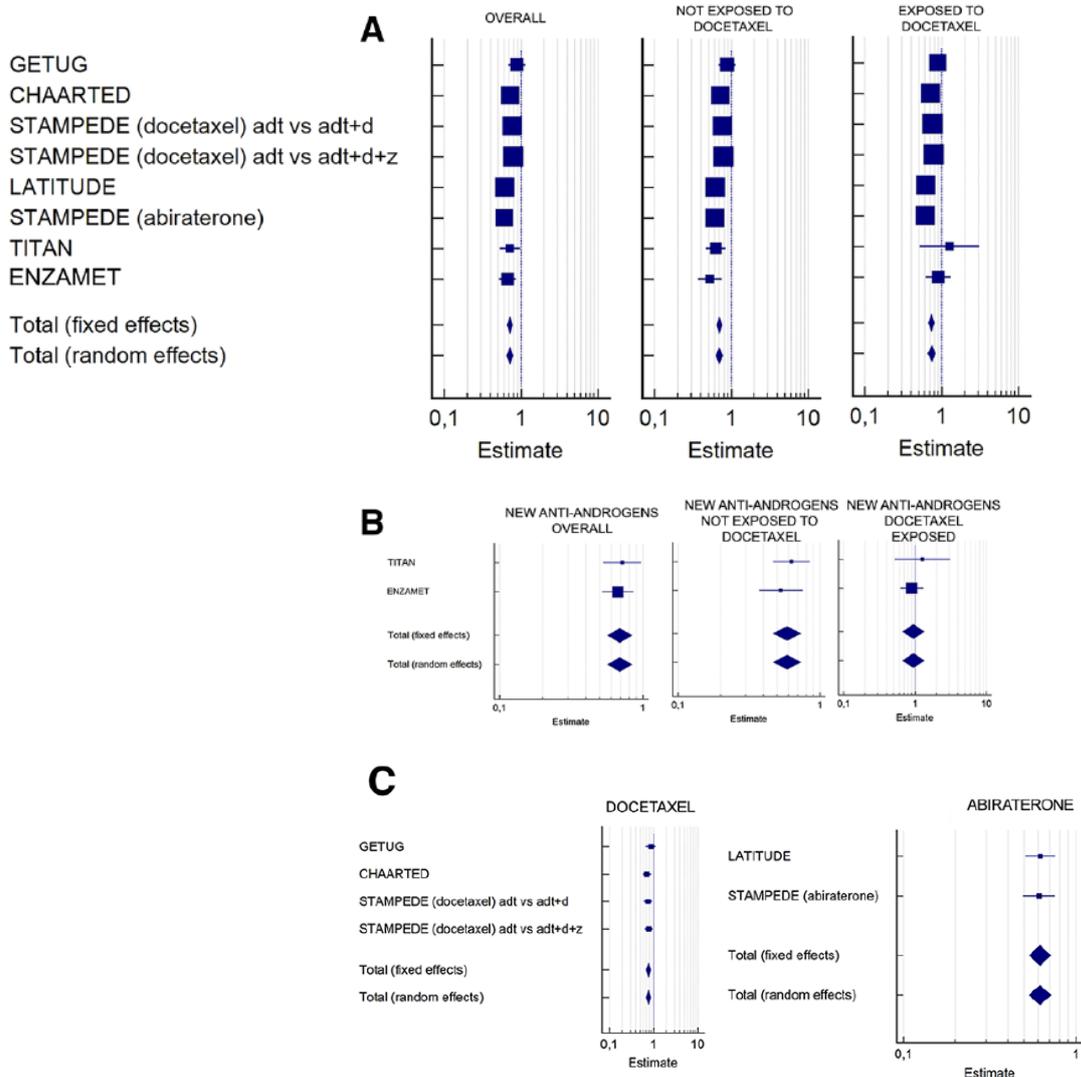
Qualität der Studien:

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

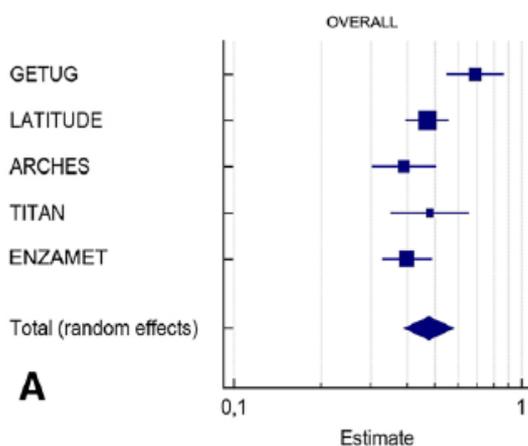
Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome and assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
GETUG-AFU-15 [5, 6]	+	+	–	–	+	+	+
CHAARTED [7, 8]	+	+	–	–	+	?	+
STAMPEDE [9]	+	+	–	–	+	+	+
LATITUDE [10]	+	+	+	+	+	+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

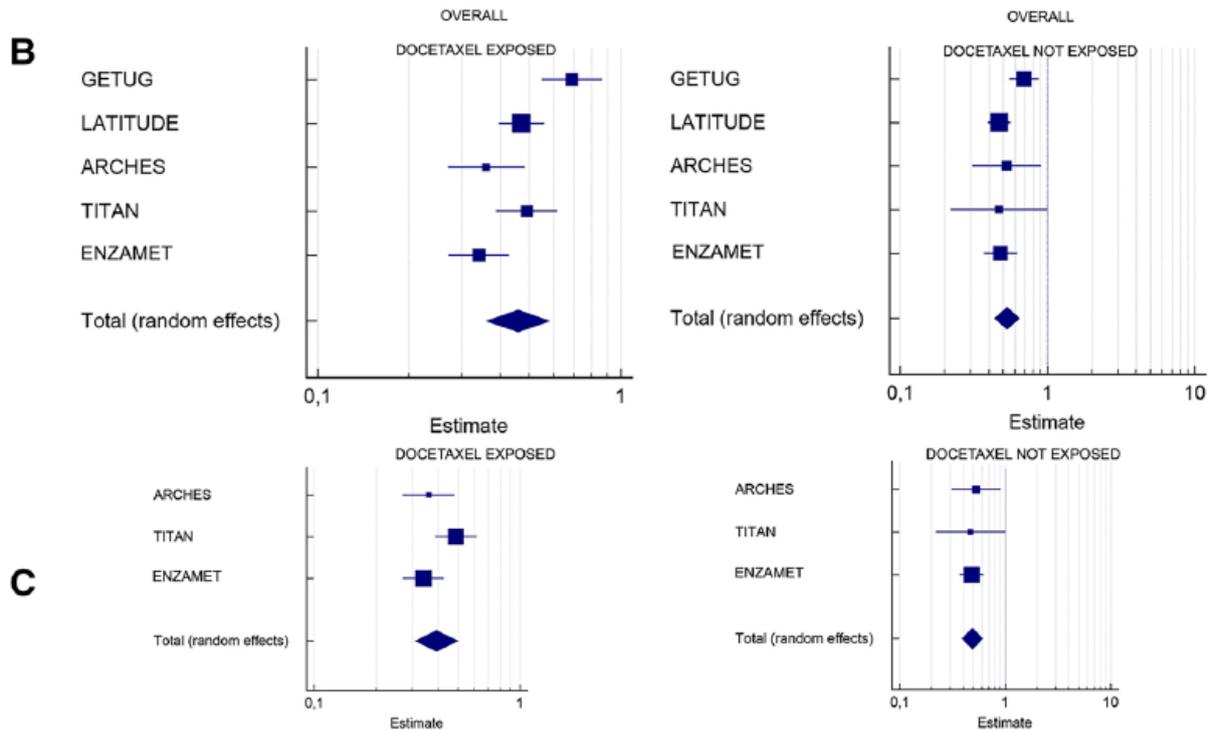
Studienergebnisse:

- Fig. 1. 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



- Fig. 3 Radiological progression-free (rPFS) analysis.
 - All studies reporting rPFS.
 - All studies including patients who received docetaxel before experimental treatment, all studies including patients not exposed to docetaxel.
 - New anti-androgen treatment among patients who did not receive docetaxel and among patients previously exposed to docetaxel





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

- Overall, the administration of experimental compounds resulted in a survival advantage (pooled-random HR 0.714; CI 0.656–0.777; p value < 0.001; $I^2 = 15.66\%$, $p = 0.31$; Fig. 2a.1). The survival advantage was confirmed after the inclusion of previously untreated patients (pooled-random HR 0.697; CI 0.629–0.772; p value < 0.001; $I^2 = 37.78\%$, $p = 0.13$; Fig. 2a.2) and previous docetaxel or concomitant exposed patients (pooled-random HR 0.736; CI 0.662–0.819; p value < 0.001; $I^2 = 35.59\%$, $p = 0.14$; 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; $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.69$; Fig. 2c.1), abiraterone (pooled-random HR 0.615, 95% CI 0.532–0.712; p value < 0.001; $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.91$; Fig. 2c.2) and new anti-androgens (pooled-random for enzalutamide/apalutamide-treated patients: 0.690, 95% CI 0.568–0.838; p value < 0.001; $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.72$; 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, $p < 0.001$, $I^2 = 0.00\%$, $p = 0.46$; 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, $p = 0.760$, $I^2 = 0\%$, $p = 0.48$; 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 I^2 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. I^2 value: 81.62%, $p = 0.0002$; Fig. 3b.2).
- When we consider only the three studies with a cohort of previously treated patients, the rPFS advantage was available in all patients, previously untreated patients (Fig. 3c.2) and previously treated patients (or patients who received concomitant docetaxel) (Fig. 3c.3).

An extensive summary of the results achieved for this aim are available in the Supplementary Material.

- In bPFS analyses, we collected data provided by four of eight studies [5, 6, 10, 13, 14]. In this analyses, administration of experimental compounds (docetaxel, enzalutamide or abiraterone) resulted in a significant improvement of bPFS, although heterogeneity was statistically significant ($I^2 = 93.99\%$, $p < 0.0001$). Similar results have been observed when analysis was restricted to patients who received hormonal experimental compounds ($I^2 = 85.9\%$, $p = 0.0008$) or enzalutamide ($I^2 = 92.38\%$, $p = 0.0003$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of chemotherapy, abiraterone or new antiandrogens to ADT improves survival of patients with mHSPC. Our finding is not surprising considering results achieved by each drug in randomized studies.

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

Results of our meta-analysis suggest that:

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

Kommentare zum Review

- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor
 - Buonerba C et al. 2020 [1] In conclusion, our results discourage the sequential or concurrent use of both docetaxel and an ARAT agent regardless of tumor volume or other factors. It is also interesting to note that prior docetaxel use and tumor volume/presence of visceral metastasis were the only factors showing a negative influence on ARAT efficacy among the eight considered, which underlines the need for predictive factors in this setting.
 - Sun G et al. 2018 [20] Abi+ADT vs. Doc+ ADT; Conclusion: Among M1 patients with younger age (<70years), ECOGPS0-1 or aggressive Gleason score ($GS \geq 8$), upfront Abi showed superiority to Doc in prolonging FFS. For a subset of populations, Abi may be the first choice for men who start treatment for the first time

Marchioni M et al., 2020 [12].

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 outcome were evaluated and then graphically depicted as RoB summaries and graphs using RevMan, version 5.3.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 13
- A total of 10,800 patients with mHSPC were included in study, of whom 4,653 (43.1%) were treated with ADT alone or combined with nonsteroidal antiandrogen.

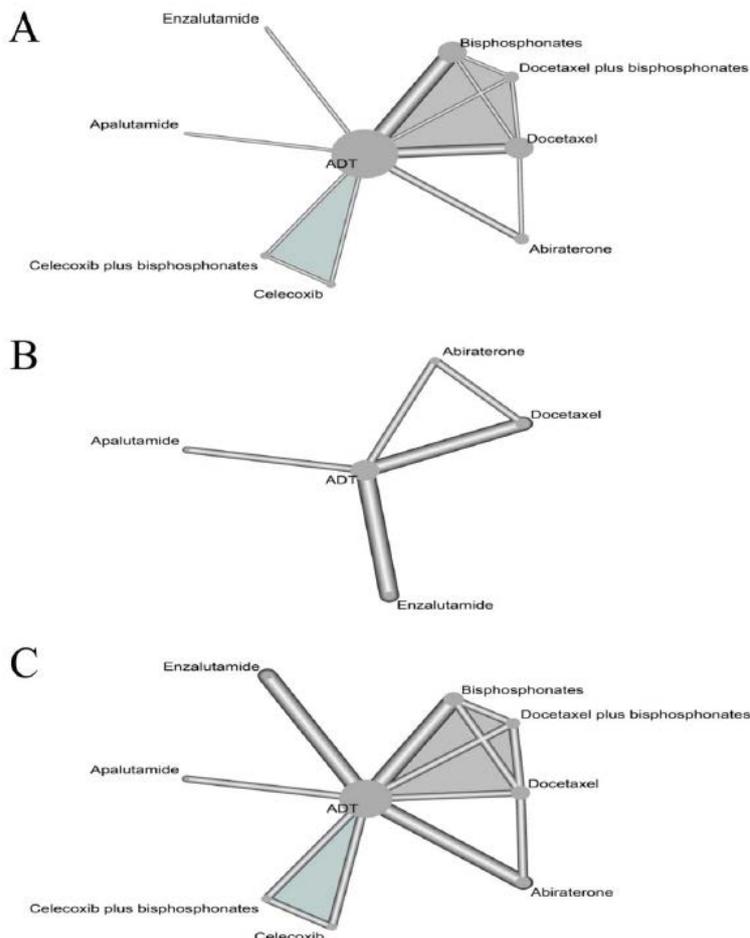
Charakteristika der Population:

Supplementary Table 1 – Main characteristics of included studies

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

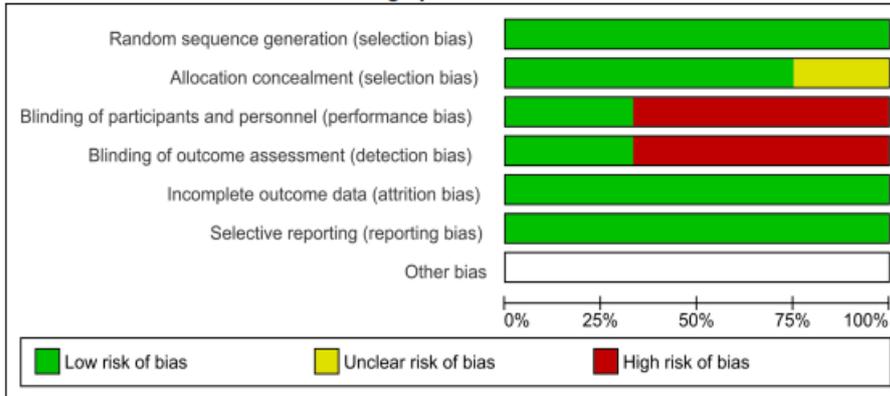
ADT: Androgen deprivation therapy; AA: Abiraterone Acetate; ZA: Zoledronic Acid; DOC: Docetaxel; ENZA: Enzalutamide; APA: Apalutamide; SC: Sodium Clodronate; OS: Overall Survival; FFS: Failure free survival; rPFS: radiographic progression-free survival; SREFS: Skeletal related events-free survival; BPFS: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

Figure 1. Evidence networks. A, overall mortality. B, progression. C, high grade adverse events. Thickness of each arm is proportional to number of studies participating in network. Diameter of each junction point is proportional to number of studies including respective treatment. Shaded areas indicate multi-arm studies.

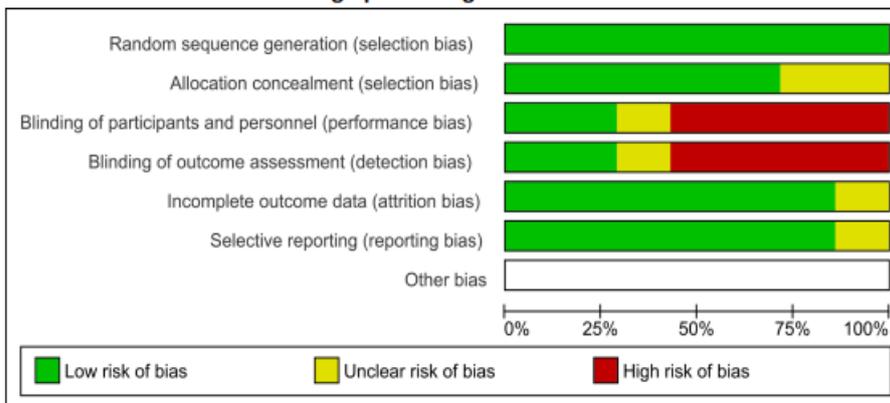


Qualität der Studien:

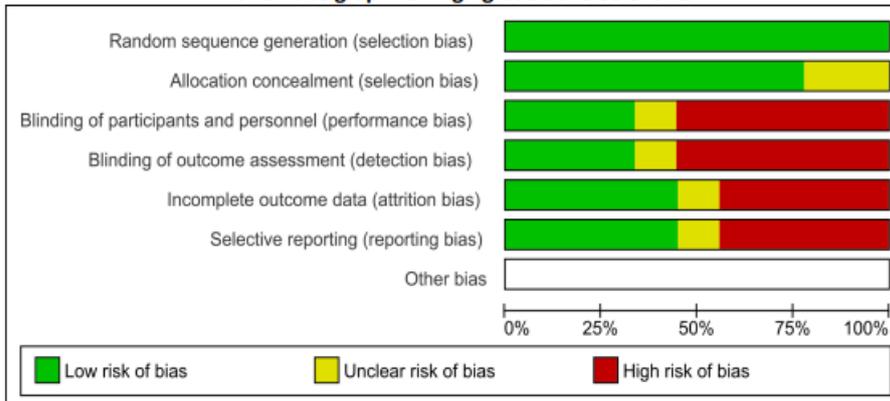
Risk of bias graph for Overall Survival



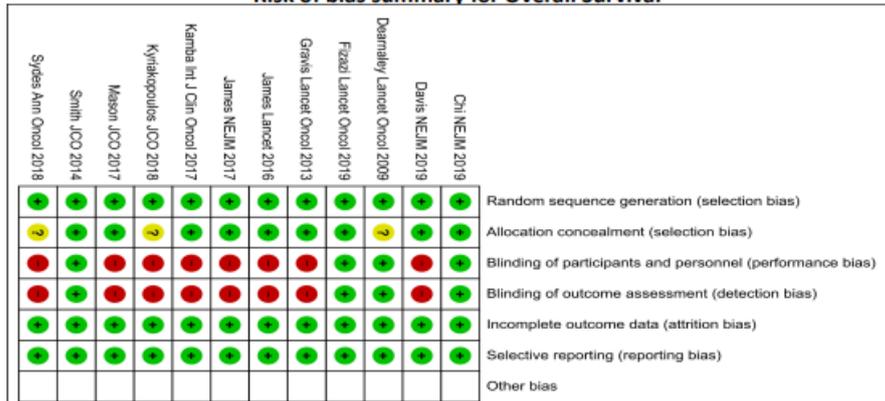
Risk of bias graph for Progression-Free Survival



Risk of bias graph for High grade adverse events



Risk of bias summary for Overall Survival



Risk of bias summary for Disease Progression—Free Survival

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

Risk of bias summary for High grade adverse events

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

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.

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

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

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

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

comparison	Direct evidence			Indirect evidence			Network Meta-analysis evidence			
	logHR ± SE	p-value	Quality	logHR ± SE	p-value	Quality	logHR ± SE	p-value	p-value for disagreement	Quality
Abiraterone vs ADT	-0.45 ± 0.07	<0.001	⊕⊕⊕⊕	-0.15 ± 0.21	0.456	⊕⊕⊕	-0.42 ± 0.06	<0.001	0.177	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Apalutamide	-	-	-	-0.02 ± 0.16	0.913	⊕⊕	-0.02 ± 0.16	0.913	-	⊕⊕
Abiraterone vs Biphosfonate	-	-	-	-0.28 ± 0.09	0.001	⊕⊕⊕	-0.28 ± 0.09	0.001	-	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Celecoxib	-	-	-	-0.36 ± 0.13	0.007	⊕⊕⊕	-0.36 ± 0.13	0.007	-	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Celecoxib plus bisph	-	-	-	-0.17 ± 0.13	0.204	⊕⊕	-0.17 ± 0.13	0.204	-	⊕⊕
Abiraterone vs Docetaxel	0.12 ± 0.2	0.533	⊕⊕⊕	-0.17 ± 0.09	0.063	⊕⊕⊕	-0.12 ± 0.08	0.154	0.177	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Docetaxel plus bisph	-	-	-	-0.15 ± 0.11	0.150	⊕⊕⊕	-0.15 ± 0.11	0.15	-	⊕⊕⊕
Abiraterone vs Enzalutamide	-	-	-	-0.02 ± 0.14	0.906	⊕⊕⊕	-0.02 ± 0.14	0.906	-	⊕⊕⊕
Apalutamide vs ADT	-0.4 ± 0.14	0.005	⊕⊕⊕⊕	-	-	-	-0.4 ± 0.14	0.005	-	⊕⊕⊕⊕
Biphosfonate vs ADT	-0.14 ± 0.06	0.019	⊕⊕⊕	-0.11 ± 0.25	0.648	⊕⊕	-0.14 ± 0.06	0.017	0.902	⊕⊕⊕
Celecoxib vs ADT	-0.06 ± 0.12	0.593	⊕⊕⊕	-	-	-	-0.06 ± 0.12	0.593	-	⊕⊕⊕
Celecoxib plus bisph vs ADT	-0.25 ± 0.12	0.033	⊕⊕⊕	-	-	-	-0.25 ± 0.12	0.033	-	⊕⊕⊕
Docetaxel vs ADT	-0.26 ± 0.06	<0.001	⊕⊕⊕⊕	-0.57 ± 0.17	0.001	⊕⊕⊕	-0.3 ± 0.06	<0.001	0.081	⊕⊕⊕
Docetaxel plus bisph vs ADT	-0.24 ± 0.1	0.014	⊕⊕⊕⊕	-0.39 ± 0.2	0.049	⊕⊕	-0.27 ± 0.09	0.002	0.478	⊕⊕⊕
Enzalutamide vs ADT	-0.4 ± 0.13	0.002	⊕⊕⊕⊕	-	-	-	-0.4 ± 0.13	0.002	-	⊕⊕⊕⊕
Apalutamide vs bisph	-	-	-	-0.26 ± 0.15	0.094	⊕	-0.26 ± 0.15	0.094	-	⊕
Apalutamide vs Celecoxib	-	-	-	-0.34 ± 0.18	0.064	⊕	-0.34 ± 0.18	0.064	-	⊕
Apalutamide vs Celecoxib plus bisph	-	-	-	-0.15 ± 0.18	0.408	⊕	-0.15 ± 0.18	0.408	-	⊕
Apalutamide vs Docetaxel	-	-	-	-0.1 ± 0.15	0.512	⊕⊕⊕	-0.1 ± 0.15	0.512	-	⊕⊕⊕
Apalutamide vs Docetaxel plus bisph	-	-	-	-0.14 ± 0.17	0.415	⊕⊕⊕	-0.14 ± 0.17	0.415	-	⊕⊕⊕
Apalutamide vs Enzalutamide	-	-	-	0.00 ± 0.19	0.999	⊕⊕⊕	0 ± 0.19	0.999	-	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Celecoxib	-	-	-	-0.08 ± 0.13	0.536	⊕⊕⊕	-0.08 ± 0.13	0.536	-	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Celecoxib plus bisph	-	-	-	0.11 ± 0.13	0.418	⊕⊕⊕	0.11 ± 0.13	0.418	-	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Docetaxel	0.20 ± 0.1	0.049	⊕⊕⊕⊕	0.11 ± 0.11	0.343	⊕	0.16 ± 0.08	0.037	0.522	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Docetaxel plus bisph	0.16 ± 0.1	0.102	⊕⊕⊕⊕	-0.09 ± 0.23	0.700	⊕	0.12 ± 0.09	0.179	0.312	⊕⊕⊕
Biphosfonate vs Enzalutamide	-	-	-	0.26 ± 0.14	0.068	⊕	0.26 ± 0.14	0.068	-	⊕
Celecoxib vs Celecoxib plus bisph	0.19 ± 0.13	0.164	⊕⊕⊕	-	-	-	0.19 ± 0.13	0.164	-	⊕⊕
Celecoxib vs Docetaxel	-	-	-	0.24 ± 0.13	0.067	⊕⊕⊕	0.24 ± 0.13	0.067	-	⊕⊕
Celecoxib vs Docetaxel plus bisph	-	-	-	0.20 ± 0.14	0.159	⊕	0.2 ± 0.14	0.159	-	⊕
Celecoxib vs Enzalutamide	-	-	-	0.34 ± 0.17	0.050	⊕	0.34 ± 0.17	0.050	-	⊕
Celecoxib plus bisph vs Docetaxel	-	-	-	0.05 ± 0.13	0.696	⊕	0.05 ± 0.13	0.696	-	⊕
Celecoxib plus bisph vs Docetaxel plus bisph	-	-	-	0.02 ± 0.15	0.909	⊕	0.02 ± 0.15	0.909	-	⊕
Celecoxib plus bisph vs Enzalutamide	-	-	-	0.15 ± 0.17	0.381	⊕	0.15 ± 0.17	0.381	-	⊕
Docetaxel vs Docetaxel plus bisph	-0.04 ± 0.1	0.709	⊕⊕⊕⊕	-0.02 ± 0.2	0.923	⊕	-0.03 ± 0.09	0.707	0.931	⊕
Docetaxel vs Enzalutamide	-	-	-	0.10 ± 0.14	0.476	⊕	0.1 ± 0.14	0.476	-	⊕
Docetaxel plus bisph vs Enzalutamide	-	-	-	0.14 ± 0.15	0.381	⊕	0.14 ± 0.15	0.381	-	⊕

• 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).

Hazard ratios [95%CI] derived from meta-analysis of direct evidences				
Abiraterone				0.69 [0.50; 0.95]
0.97 [0.74; 1.26]	Apalutamide			0.48 [0.39; 0.60]
1.17 [0.94; 1.46]	1.21 [0.93; 1.58]	Enzalutamide		0.40 [0.34; 0.46]
0.71 [0.59; 0.86]	0.74 [0.57; 0.95]	0.61 [0.49; 0.75]	Docetaxel	0.65 [0.56; 0.75]
0.47 [0.40; 0.54]	0.48 [0.39; 0.60]	0.40 [0.34; 0.46]	0.65 [0.57; 0.75]	ADT
Hazard ratios [95%CI] derived from network meta-analysis (direct and indirect evidences)				

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.

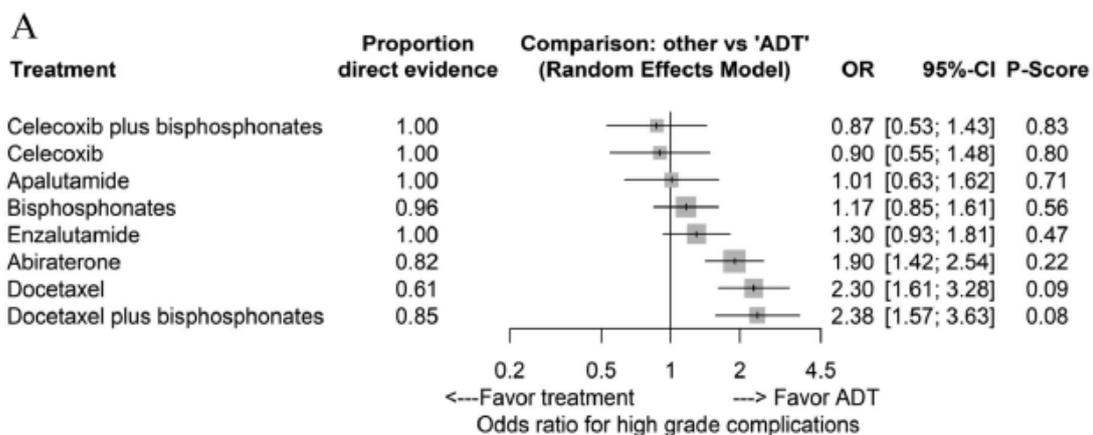
The model also failed to show heterogeneity (within design $I^2=0\%$, $\tau^2=0$ and $p=0.774$) and inconsistency (between design $p=0.804$). The GRADE quality of all direct comparisons was high but it was downgraded to intermediate and low in most cases for the NMA evidence. No statistically significant difference was found between estimates (all $p>0.05$, supplementary material 5, <https://www.jurology.com>).

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

comparison	Direct evidence			Indirect evidence			Network Meta-analysis evidence			
	logHR ± 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 ($I^2=66.9\%$, $\tau^2=0.042$ and $p=0.009$).



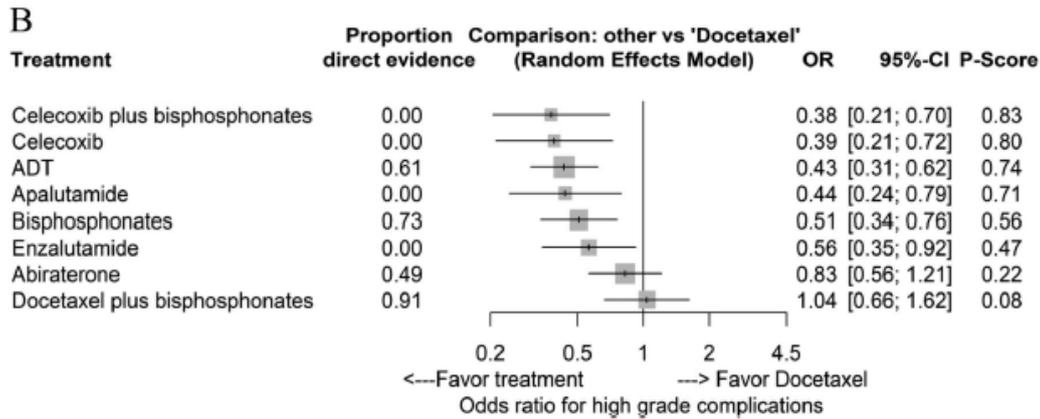


Figure 5. Forest plot of OR (95% CI) of high grade adverse events of each compound vs ADT alone (A) or ADT combined with docetaxel (B). Within design heterogeneity $I^2=66.9\%$, $\tau^2=0.042$ and $p=0.009$. Between design test for inconsistency showed low risk of inconsistency ($p=0.161$).

Hazard ratios [95%CI] derived from meta-analysis of direct evidences									
Abiraterone			0.93 [0.54; 1.60]						1.82 [1.32; 2.50]
1.88 [1.08; 3.27]	Apalutamide								1.01 [0.63; 1.62]
1.46 [0.94; 2.28]	0.78 [0.44; 1.39]	Enzalutamide							1.30 [0.93; 1.81]
0.83 [0.56; 1.21]	0.44 [0.24; 0.79]	0.56 [0.35; 0.92]	Docetaxel	2.29 [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.

comparison	Direct evidence			Indirect evidence			Network Meta-analysis evidence			
	logHR ± SE	p-value	Quality	logHR ± SE	p-value	Quality	logHR ± SE	p-value	p-value for disagreement	Quality
Abiraterone vs ADT	0.6 ± 0.16	<0.001	⊕⊕⊕	0.84 ± 0.35	0.017	⊕⊕	0.64 ± 0.15	<0.001	0.593	⊕⊕
Abiraterone vs Apalutamide	-	-		0.63 ± 0.28	0.030	⊕⊕	0.63 ± 0.28	0.026		⊕⊕
Abiraterone vs Bisphosphonates	-	-		0.49 ± 0.21	0.021	⊕⊕	0.49 ± 0.21	0.021		⊕⊕
Abiraterone vs Celecoxib	-	-		0.75 ± 0.29	0.011	⊕⊕	0.75 ± 0.29	0.011		⊕⊕
Abiraterone vs Celecoxib plus bisphosphonates	-	-		0.78 ± 0.29	0.008	⊕⊕	0.78 ± 0.29	0.008		⊕⊕
Abiraterone vs Docetaxel	-0.07 ± 0.28	0.801	⊕⊕⊕	-0.31 ± 0.27	0.253	⊕⊕	-0.19 ± 0.19	0.322	0.533	⊕⊕
Abiraterone vs Docetaxel plus bisphosphonates	-	-		-0.23 ± 0.25	0.354	⊕⊕	-0.23 ± 0.25	0.354		⊕⊕
Abiraterone vs Enzalutamide	-	-		0.38 ± 0.23	0.093	⊕⊕	0.38 ± 0.23	0.093		⊕⊕
ADT vs Apalutamide	-0.01 ± 0.24	0.966	⊕⊕⊕	-	-		-0.01 ± 0.24	0.966		⊕⊕
ADT vs Bisphosphonates	-0.18 ± 0.17	0.296	⊕⊕⊕	0.35 ± 0.82	0.673	⊕⊕	-0.15 ± 0.16	0.347	0.533	⊕⊕
ADT vs Celecoxib	0.11 ± 0.25	0.673	⊕⊕⊕	-	-		0.11 ± 0.25	0.673		⊕⊕

ADT vs Celecoxib plus bisphosphonates	0.14 ± 0.25	0.587	⊕⊕⊕	-	-		0.14 ± 0.25	0.587		⊕⊕
ADT vs Docetaxel	-0.83 ± 0.23	<0.001	⊕⊕⊕	-0.84 ± 0.29	0.004	⊕⊕	-0.83 ± 0.18	<0.001	0.963	⊕⊕
ADT vs Docetaxel plus bisphosphonates	-0.82 ± 0.23	<0.001	⊕⊕⊕	-1.17 ± 0.56	0.035	⊕⊕	-0.87 ± 0.21	<0.001	0.556	⊕⊕
ADT vs Enzalutamide	-0.26 ± 0.17	0.131	⊕⊕⊕	-	-		-0.26 ± 0.17	0.131		⊕⊕
Apalutamide vs Bisphosphonates	-	-		-0.14 ± 0.29	0.620	⊕⊕	-0.14 ± 0.29	0.620		⊕⊕
Apalutamide vs Celecoxib	-	-		0.12 ± 0.35	0.737	⊕⊕	0.12 ± 0.35	0.737		⊕⊕
Apalutamide vs Celecoxib plus bisphosphonates	-	-		0.15 ± 0.35	0.672	⊕⊕	0.15 ± 0.35	0.672		⊕⊕
Apalutamide vs Docetaxel	-	-		-0.82 ± 0.3	0.006	⊕⊕	-0.82 ± 0.3	0.006		⊕⊕
Apalutamide vs Docetaxel plus bisphosphonates	-	-		-0.86 ± 0.32	0.008	⊕⊕	-0.86 ± 0.32	0.008		⊕⊕
Apalutamide vs Enzalutamide	-	-		-0.25 ± 0.3	0.399	⊕⊕	-0.25 ± 0.3	0.399		⊕⊕
Bisphosphonates vs Celecoxib	-	-		0.26 ± 0.3	0.387		0.26 ± 0.3	0.387		⊕⊕
Bisphosphonates vs Celecoxib plus	-	-		0.29 ± 0.3	0.334	⊕⊕	0.29 ± 0.3	0.334		⊕⊕

bisphosphonates										
Bisphosphonates vs Docetaxel	-0.83 ± 0.24	0.001	⊕⊕⊕	-0.26 ± 0.4	0.513	⊕⊕	-0.68 ± 0.2	0.001	0.217	⊕⊕
Bisphosphonates vs Docetaxel plus bisphosphonates	-0.82 ± 0.24	0.001	⊕⊕⊕	0 ± 0.62	0.996	⊕⊕	-0.71 ± 0.22	0.001	0.219	⊕⊕
Bisphosphonates vs Enzalutamide	-	-		-0.1 ± 0.24	0.661	⊕⊕	-0.1 ± 0.24	0.661		⊕⊕
Celecoxib vs Celecoxib plus bisphosphonates	0.03 ± 0.27	0.908	⊕⊕⊕	-	-		0.03 ± 0.27	0.908		⊕⊕
Celecoxib vs Docetaxel	-	-		-0.94 ± 0.31	0.003	⊕⊕	-0.94 ± 0.31	0.003		⊕⊕
Celecoxib vs Docetaxel plus bisphosphonates	-	-		-0.98 ± 0.33	0.003	⊕⊕	-0.98 ± 0.33	0.003		⊕⊕
Celecoxib vs Enzalutamide	-	-	⊕⊕⊕	-0.37 ± 0.31	0.232	⊕⊕	-0.37 ± 0.31	0.232		⊕⊕
Celecoxib plus bisphosphonates vs Docetaxel	-	-		-0.97 ± 0.31	0.002	⊕⊕	-0.97 ± 0.31	0.002		⊕⊕
Celecoxib plus bisphosphonates vs Docetaxel plus bisphosphonates	-	-		-1.01 ± 0.33	0.002	⊕⊕	-1.01 ± 0.33	0.002		⊕⊕
Celecoxib plus bisphosphonates vs Enzalutamide	-	-		-0.4 ± 0.31	0.196	⊕⊕	-0.4 ± 0.31	0.196		⊕⊕
Docetaxel vs Docetaxel plus bisphosphonates	0.01 ± 0.24	0.969	⊕⊕⊕	-0.48 ± 0.75	0.520	⊕⊕	-0.04 ± 0.23	0.873	0.533	⊕⊕
Docetaxel vs Enzalutamide	-	-		0.57 ± 0.25	0.021	⊕⊕	0.57 ± 0.25	0.021		⊕⊕
Docetaxel plus bisphosphonates vs Enzalutamide	-	-		0.61 ± 0.27	0.026	⊕⊕	0.61 ± 0.27	0.026		⊕⊕

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Es liegen weitere NMAs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor
 - Chen J et al. 2020 [3] (NMA); ADT plus docetaxel, abiraterone, enzalutamide, or apalutamide were associated with significantly improved survival in patients with mHSPC
 - Tan PS et al. 2018 [21] (NMA); Hinweis: Vorteil Abi+ADT gegenüber Doc+ADT Grund: Finale Analyse der LATITUDE (A Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy [ADT] Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Participants With High-Risk, Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer [mHNPC]) trial wurden 2019 veröffentlicht
 - Vale CL et al., 2018 [22] (NMA); Our results support the use of AAP or Doc with ADT in men with metastatic hormone-naive prostate cancer. AAP appears to be the most effective treatment, but it is not clear to what extent and whether this is due to a true increased benefit with AAP or the variable features of the individual trials

Burdett S et al., 2019 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- men with mHSPC

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, clinicaltrials.gov, and Cochrane CENTRAL up to June 2018
- published, unpublished, and ongoing trials in mHSPC
- no language restrictions

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration's tool RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

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

Qualität der Studien:

Supplementary Table 2: Assessment of risk of bias¹⁰

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

Studienergebnisse:

- Survival results are based on all 2126 men (969 deaths) from HORRAD and STAMPEDE. Overall, there was no evidence that the addition of prostate radiotherapy to ADT improved survival (HR = 0.92, 95% confidence interval [CI] 0.81–1.04, p = 0.195; heterogeneity chi-square = 0.08, degree of freedom = 1, p = 0.78; Fig. 1).
- The PFS results based on all men (1305 events) also provided no clear evidence that, overall, prostate radiotherapy extended PFS (HR = 0.94, 95% CI 0.84–1.05, p = 0.238; Fig. 1).
- Although, in the HORRAD trial, biochemical progression was defined as the time between diagnosis and a PSA increase after the initiation of ADT of >50% of the lowest PSA value after the start of treatment (with a minimum of 1 ng/ml), and in the STAMPEDE trial as a rise above the lowest PSA within 24 wk of enrolment of 50% to at least 4 ng/ml, we considered them sufficiently compatible to combine.
- Based on all men and 1533 events, we observed a highly statistically significant benefit of prostate radiotherapy (HR = 0.74, 95% CI 0.67–0.82, p = 0.94 x 10⁻⁸; Fig. 1) in biochemical progression, which translates to an absolute improvement of 11 (7–14)% at 3 yr from 25% to 36%.
- The FFS results based on all men (1662 events) were very similar (HR = 0.76, 95% CI 0.69–0.84, p = 0.64 x 10⁻⁷; Fig. 1).
- Toxicity results are not yet available for HORRAD. Based on the results collected from STAMPEDE, 4% of men who received prostate radiotherapy had severe acute bladder

toxicity, and 1% had severe acute bowel toxicity (RTOG scale). Reported STAMPEDE results showed that 4% of men had severe late effects.

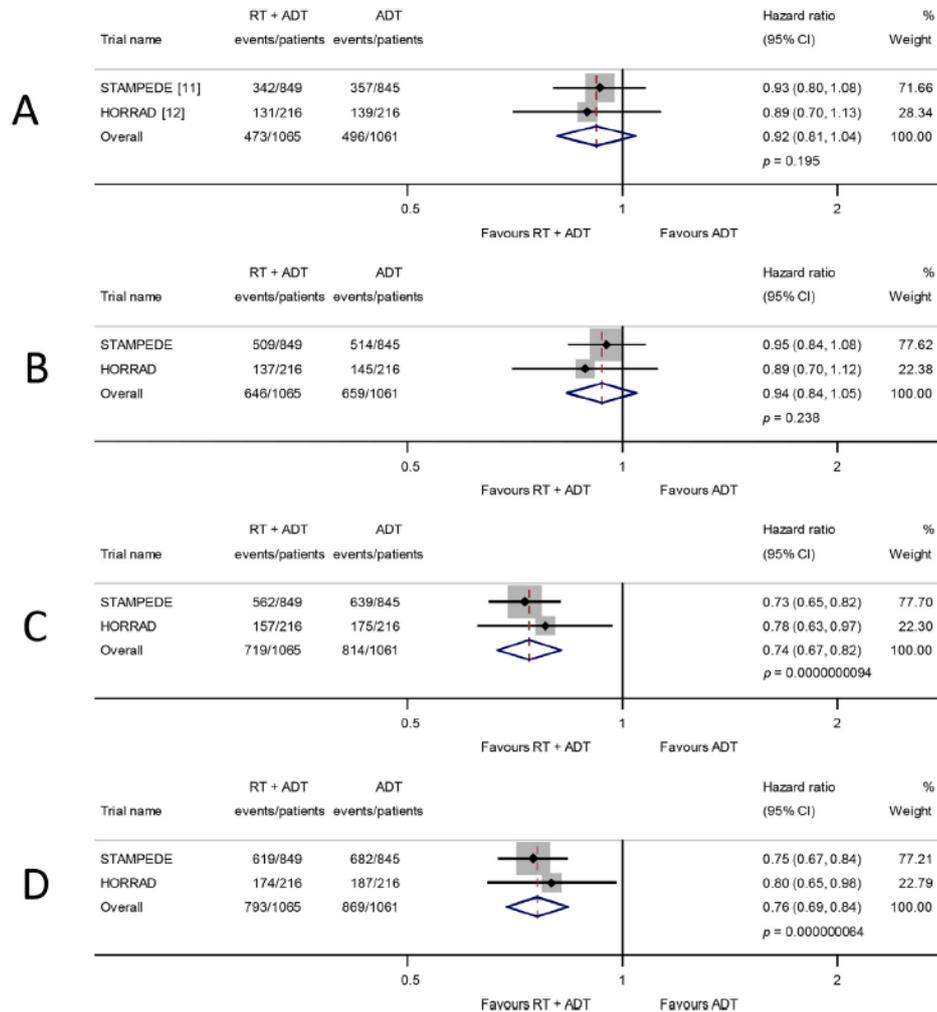


Fig. 1 – Effect of adding prostate radiotherapy to ADT on (A) survival, (B) progression-free survival, (C) biochemical progression, and (D) failure-free survival in men with mHSPC. Each filled square denotes the HR for that trial comparison, with the horizontal lines showing the 95% confidence interval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

- As the HORRAD trial collected the number of bone metastases in three prespecified categories (<5, 5–15, and >15), and the STAMPEDE trial collected the absolute number of metastases up to 9 and then >9, we obtained compatible results from both trials for our planned analyses (<5, ≥5).
- The effect of prostate radiotherapy on survival varied by the number of bone metastases (interaction HR = 1.47, 95% CI 1.11–1.94, $p = 0.007$; Fig. 3), with a benefit seen in men with fewer than five bone metastases (HR = 0.73, 95% CI 0.58–0.92, $p = 0.0071$), which translates to an absolute improvement of 7% (95% CI 2–11%) at 3-yr survival (from 70% to 77%). There was no clear evidence of an effect among men with five or more bone metastases (HR = 1.07, 95% CI 0.92–1.26, $p = 0.37$).
- A similar planned analysis of PFS (interaction HR = 1.32, 95% CI 1.04–1.67, $p = 0.021$; Fig. 3) and an exploratory analysis of FFS (interaction HR = 1.35, 95% CI 1.10–1.66, $p = 0.004$; Fig. 3) gave comparable results.

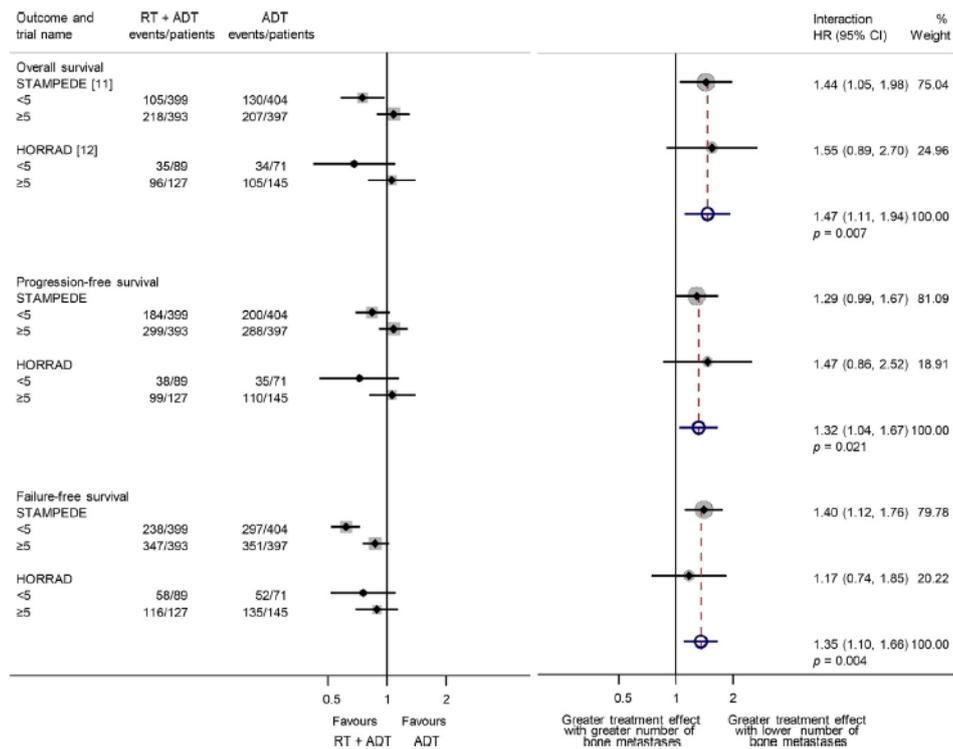


Fig. 3 – Effect of adding prostate radiotherapy to ADT on survival, progression-free survival, and failure-free survival (exploratory) by the number of bone metastases. ADT = androgen deprivation therapy; HR = hazard ratio; RT = radiotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

Dieser Review wurde in folgenden Leitlinien berücksichtigt:

- Leitlinienprogramm Onkologie (2021) [10]
- European Association of Urology (EAU) (2021) [5]
- So et al. (2020) [19]

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie 2021 [9,10].

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

S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, AWMF Registernummer: 043/022OL

Zielsetzung/Fragestellung

Diese S3-Leitlinie ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 2 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet.

Tabelle 2: Schema der Evidenzklassifikation 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

GOR

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

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

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

Empfehlungen

Kapitel 6.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

6.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	a. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie kann unter folgenden Bedingungen erwogen werden: - Durchführung mit moderner Technik (IMRT + IGRT) - Fraktionierungsschema entsprechend der Phase-3-Studien, die Nichtunterlegenheit in Effektivität und Spättoxizität gezeigt haben. - Information des Patienten über die möglicherweise erhöhte urogenitale Spättoxizität.	
Empfehlungsgrad A	b. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei jeder Bestrahlung mit IGRT erfolgen.	
Empfehlungsgrad A	c. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie in der postoperativen Situation (adjuvante und Salvage-RT) soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad A	d. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflussgebiete soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad A	e. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nicht eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad A	f. Die extreme Hypofraktionierung soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	
Level of Evidence a: 1+ b bis f: 4	Literatur: [451-453,455,455,456] Expertenkonsens Expertenkonsens basierend auf [457,458] Expertenkonsens Expertenkonsens Expertenkonsens basierend auf [459]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Kapitel 6.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

6.4.1. Radikale Prostatektomie

6.48	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1- bis 3	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	
	Literatur: LoE: 1- [599]; LoE: 2- [600-606,422,607,608]; LoE: 3: [609-623]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.49	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile, sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit ggf. zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie, aufgeklärt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.50	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablative Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.	
Level of Evidence 2+ für positive Resektionsränder und Rezidiv	Literatur: [624,621,625,607] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 6.50

Zur Therapieabwägung zwischen einem strahlentherapeutischen und einem operativen Ansatz gehört auch das Wissen um die erhöhte Rate positiver Schnittränder, die von 37,5 % bei Van Poppel 2006 [625] bis 61 % bei de la Riva, 2004 [616] reicht (siehe Tabelle 17:). Der Zusammenhang von positivem Schnittrand und Rezidivrisiko wurde in zahlreichen Studien [422,621,607] belegt. Es erscheint darüber hinaus geboten, die Patienten auf die möglichen anstehenden adjuvanten Ansätze und deren potenzielle Nebenwirkungen hinzuweisen. Da sich das erhöhte Risiko für einen positiven Schnittrand nicht nur bei lokal fortgeschrittenem Tumor, sondern auch bei Patienten des hohen Risikos aufgrund Gleason-Score oder PSA-Wert zeigt, wurde die Empfehlung im Vergleich zu 2009 („lokal fortgeschritten“) geändert (nun: „hohes Risiko“).

6.4.2. Primäre perkutane Strahlentherapie

6.51	Evidenzbasiertes Statement	spezifiziert 2018
Level of Evidence 1+	Die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie von mindestens 24, besser 36 Monaten ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	
	Literatur: [606,602,599,635-639,477,640-651]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

6.52	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie (ggf. zusätzlich adjuvanter oder verzögerter Therapie) als auch einer Strahlentherapie mit zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence 4	Literatur: Expertenkonsens basierend auf [420]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	
6.54	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate betragen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: Neoadjuvant: [636-639,645,651]; Adjuvant: [477,640-642,639,647,652]; zusätzlich: [648,643,635,644,650,649,646]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

Hintergrundinformationen

Nur wenige Studien zur perkutanen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom beziehen sich auch (d. h. mindestens 25 %) auf Patienten der klinischen Kategorien cT3/ cT4 [461,475,653,478,477,654,643,648,478,635].

Zu Statement 6.51

(...) Eine Reihe prospektiver randomisierter Studien belegen, dass für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom oder Patienten mit Tumoren hohen Risikos eine perkutane Strahlentherapie kombiniert mit einer Androgendeprivation einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie überlegen ist [477,652,643,648]. Diese Ergebnisse spiegeln sich in der Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens, des krankheitsspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens wider

Zu Empfehlung 6.52

Da anhand der Literatur eine klare Priorisierung von strahlentherapeutischem und chirurgischem Vorgehen für cT3- und cT4-Tumoren nicht möglich ist, sollen Arzt und Patient sich die potenziellen Vor- und Nachteile der Optionen vor Augen führen und darauf basierend eine Entscheidung treffen. Die unerwünschten Wirkungen von radikaler Prostatektomie, perkutaner Bestrahlung und HDR-Brachytherapie finden sich im Kapitel Therapieplanung, während zu pelviner Lymphadenektomie und hormonablativer Therapie in den jeweiligen Kapiteln Stellung genommen wird.

Zu Empfehlung 6.54

Mehrere methodisch belastbare Studien (1+ oder 1++) mit überwiegendem lokal fortgeschrittenen Patientenkollektiv bestätigen die Wirksamkeit einer begleitenden hormonablativen Therapie [477,648,643,655,477,640-642,636,638,656,652,651] (siehe Übersicht in den Evidenztabellen zur Leitlinie). In mehreren Metaanalysen wurden signifikante Vorteile bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens und der Gesamtsterblichkeit ermittelt [650,649,647,645]. Auch im Vergleich zu einer alleinigen

hormonablativen Therapie zeigt die Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie eine größere Wirksamkeit. In einem RCT zeigte sich nach zehn Jahren eine absolute Reduktion der Prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 16 % [646]. Obwohl die Vergleichstherapie (alleinige Flutamidtherapie) in dieser Studie mittlerweile nicht mehr eingesetzt wird, kann angesichts der deutlichen Effekte davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis dieser Studie auch bei heutiger Standardtherapie gültig ist.

Die Dauer der hormonablativen Therapie beträgt in der EORTC-Studie drei Jahre, in der RTOG-Studie 86-10 vier Monate, in der RTOG-Studie 85-31 adjuvant bis zum Progress und im Early Prostate Cancer Trial zwei Jahre. Bolla et al. zeigten 2009 in einer Noninferioritätsstudie für die langfristige hormonablative Therapie von insgesamt drei Jahren eine deutlich niedrigere Gesamtmortalität in der Patientengruppe, die zusätzlich zu einer (neo-)adjuvanten maximalen Androgenblockade von sechs Monaten eine Langzeittherapie über 2,5 Jahre mit einem LHRH-Analagon erhielten [635]. Granfors et al. [643] untersuchten den Effekt der Orchiektomie, d. h. des dauerhaften Hormonentzugs. Da sich aus den unterschiedlichen Angaben keine eindeutige Zeitabgrenzung ergibt, wurde eine Mindestdauer von 24 Monaten, besser jedoch 36 Monaten für die Empfehlung gewählt.

Da die bisherigen Studien mit einer perkutanen Strahlentherapie in Normaldosis (meist 65-70 Gy) durchgeführt wurden, gibt es derzeit keine Belege zum Nutzen einer Kombination von hormonablativer Therapie und dosiseskaliertem Strahlentherapie

6.4.3. HDR-Brachytherapie

6.57	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence 1+ bis 3	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Für eine zusätzliche hormonablative Therapie gelten die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie.	
	Literatur: [548,657,658]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

[...] Eine verbesserte Wirksamkeit der HDR-Brachytherapie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie ist aus der Studienlage derzeit nicht ableitbar. Die Entscheidung zu einer hormonablativen Therapie bei HDR-Brachytherapie soll deshalb der Einzelfallprüfung vorbehalten bleiben. Auch hier sind weitere randomisierte Studien zur Klärung notwendig.

6.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

6.63	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1-3	<ul style="list-style-type: none"> Lokale Behandlungsoptionen für Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sind die operative Therapie oder die Strahlentherapie. Als systemische Behandlung steht die sofortige oder die verzögerte hormonablative Therapie zur Verfügung. Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich. 	
	Literatur: [679]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.64	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie von mindestens zwei, besser drei Jahren Dauer durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [680,635].	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.65	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante hormonablativ Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
6.67	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit lymphknotenpositivem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie und Lymphadenektomie kann eine adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer hormonablativen Therapie von mindestens 24 Monaten, besser 36 Monaten Dauer angeboten werden.	
Level of Evidence 2-	Literatur: [682-686]	
	Gesamtabstimmung: 78 %	

Zu Statement 6.63

Die Literaturübersicht (siehe Literaturzitate Swanson et al. 2006 [679]) zeigt eine Überlegenheit der Kombinationstherapie (lokal + hormonell) im Vergleich zu einer Monotherapie. Die eingeschränkte methodische Wertigkeit der Studien muss dabei berücksichtigt werden.

Zur Fragestellung einer sofortigen versus einer verzögerten endokrinen Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten liegen RCTs [688,687,689,690,692] oder (retrospektive) Subgruppenanalysen aus RCTs vor, die einen Vorteil einer sofortigen endokrinen Therapie zeigen (als alleinige Therapie oder als additive Therapie), der jedoch nicht durchgehend statistisch signifikant ist. Darüber hinaus haben die Studien für die Fragestellung oft eine zu geringe Fallzahl. Aufgrund der Studienlage sind Therapieempfehlungen deshalb mit Unsicherheiten behaftet. [...]

Zu Empfehlung 6.64

Nach der vorliegenden Literaturübersicht liegt die Zehn-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens bei alleiniger Bestrahlung mit 5-48 % deutlich niedriger als die Angaben bei der Kombination von Bestrahlung und endokriner Therapie (57 % und 80 %). Die hormonablativ Therapie allein zeigt ein krankheitsfreies Überleben nach zehn Jahren von 15-45 % [679]. Die randomisiert kontrollierte vierarmige Studie von Lawton [461] sollte bei Patienten mit hohem Risiko für Lymphknotenbefall (> 15 %) und perkutaner

Strahlentherapie den Zeitpunkt der hormonablativen Therapie (sechs Monate neoadjuvant/die Strahlentherapie begleitend oder sechs Monate adjuvant) sowie den zusätzlichen Effekt einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege klären. Die Studie zeigte inkonsistente Ergebnisse in Bezug auf die zeitliche Abfolge der hormonablativen Therapie. Die Inkonsistenzen werden auf nicht erwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der hormonablativen Therapie und der Bestrahlung zurückgeführt [461]).

Für die Bewertung der Dauer der hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie können zwei prospektiv randomisierte Phase-III-Studien herangezogen werden, in denen auch Patienten mit histologisch bestätigter Lymphknotenmetastasierung behandelt wurden: RTOG 92-02 [680] und EORTC 22961 [635]. [...]

Zu Empfehlung 6.65

Die krankheitsfreien Zehn-Jahres-Überlebensraten lagen bei alleiniger operativer Therapie bei bis zu 24 %, bei operativer Therapie kombiniert mit endokriner Therapie bei 36-76 % [679]. Die Datenlage zu operativer Therapie plus Bestrahlung ist nicht ausreichend valide, um daraus sichere Schlüsse im Hinblick auf einen zu erwartenden Vorteil zu ziehen. Möglicherweise kann auch eine adjuvante perkutane Strahlentherapie zusätzlich zu einer hormonablativen Therapie das karzinomspezifische Überleben von Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen nach radikaler Prostatektomie verbessern. In einer konsekutiven retrospektiven Kohortenstudie mit 250 Patienten war eine adjuvante Bestrahlung mit 66,6 Gy (bei 26 % des Prostatabetts, bei 74 % des Prostatabetts plus Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege) ein signifikanter Prädiktor für das karzinomspezifische Überleben – neben der Anzahl der befallenen Lymphknoten als stärkstem Prädiktor [682]. Die berechnete Zehn-Jahres karzinomspezifische Überlebensrate bei adjuvanter Bestrahlung betrug 80 %, der Anteil an Patienten mit biochemisch-rezidivfreiem Überleben 53 %.

6.6. Neoadjuvante und adjuvante hormonablative Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

6.70	Evidenzbasierte/s Empfehlung/Statement	modifiziert 2018
Statement	a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist ein prognostischer Vorteil einer neoadjuvanten hormonablativen Therapie nicht belegt.	
Empfehlungsgrad A	b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [700,702] [704-706]	
	Gesamtabstimmung: 88 %	

6.72	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils sollten zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine begleitend-adjuvante hormonablativ Therapie von 4 bis 6 Monaten erhalten. Diese kann vor der Strahlentherapie beginnen.	
B	Bei der Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Hormontherapie sollten zusätzliche Faktoren (insbesondere Gleason Score, Komorbidität) beachtet und mit dem Patienten diskutiert werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [709,710,638,642,639,707,708,711-717]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	
6.73	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante hormonablativ Therapie erhalten. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen.	
A	b. Die hormonablativ Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate dauern.	
A	c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll die Entscheidung über die Dauer der hormonablativ Therapie individuell insbesondere in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.	
Level of Evidence a und b: 1+ c: 4	Literatur (a. und b.): [709,710,639,708,711,712,714-717] c: Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Zu Empfehlung 6.71 und 6.72

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen oder mittleren Risikoprofils steht dem Risiko von Nebenwirkungen im Falle einer hormonablativ Therapie mitunter ein sehr geringer Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber. Deshalb soll bei niedrigem Risikoprofil keine zusätzliche Hormonablation durchgeführt werden. Bei mittlerem Risikoprofil – sofern diese Option gewählt wird – sollte lediglich eine Kurzzeittherapie erfolgen [709]. Als begleitende Therapie ist ein Beginn vor der Bestrahlung ebenso wie eine zur Strahlentherapie zeitlich parallel beginnende Hormonablation möglich. Da die bisherigen Studien zur Frage der neoadjuvanten Androgenablation zumeist mit einer perkutanen Strahlentherapie in einer heute verlassenen Dosishöhe (65-70 Gy) durchgeführt wurden, sind bei mittlerem Risiko die Belege zum Nutzen einer Kombination von kurzzeitiger hormonablativ Therapie und dosisesskalierter Strahlentherapie für eine Standardempfehlung noch nicht ausreichend.

Zu Empfehlung 6.73

Die Empfehlung basiert auf RCTs zum Nutzen einer zusätzlichen hormonablativ Therapie zu einer perkutanen Strahlentherapie mit Normaldosis gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie. In zweien dieser Studien hatten entweder alle Patienten oder ein großer

Anteil der Studienpopulation ein lokal begrenztes Prostatakarzinom [709,710]. In den Studien wird das Gesamtüberleben der Patienten bei einer sechs-monatigen neoadjuvanten und adjuvanten Therapie statistisch signifikant verbessert [709,710,712]. Die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie wird in zwei systematischen Übersichtsarbeiten [711] bestätigt.

6.7. Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting

6.74	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Entscheiden sich Patient und Arzt gegen eine Therapie mit kurativer Intention, soll der Patient über Watchful Waiting mit symptomabhängiger palliativer Intervention und über eine sofortige hormonablative Therapie aufgeklärt werden. Bestandteil der Aufklärung sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> • der palliative Charakter beider Optionen; • die mit einer hormonablativen Therapie verbundenen unerwünschten Wirkungen; • die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige hormonablative Therapie, aber die uneinheitliche Datenlage bezüglich des Gesamtüberlebens. 	
Level of Evidence 1+, 4	Literatur: [729-732,191,733,340,734,735,98] Aufklärung: Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.75	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Entscheidet sich der Patient gegen eine sofortige hormonablative Therapie, soll bei symptomatischer progredienter Erkrankung in Abhängigkeit von Beschwerden und/oder auf Wunsch behandelt werden (Watchful Waiting).	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.76	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen, ist eine hormonablative Therapie nach ausführlicher Aufklärung eine Option.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [736]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

6.77	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine hormonablativ Therapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z. B. bilaterale Orchiektomie, LHRH-Analogen, GnRH-Blocker) oder mit einem geeigneten Antiandrogen behandelt werden. Von den Antiandrogenen ist lediglich für Bicalutamid 150 mg täglich die Äqui-Effektivität mit der Orchiektomie nachgewiesen.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [729,730,735]	
Gesamtabstimmung: 97 %		

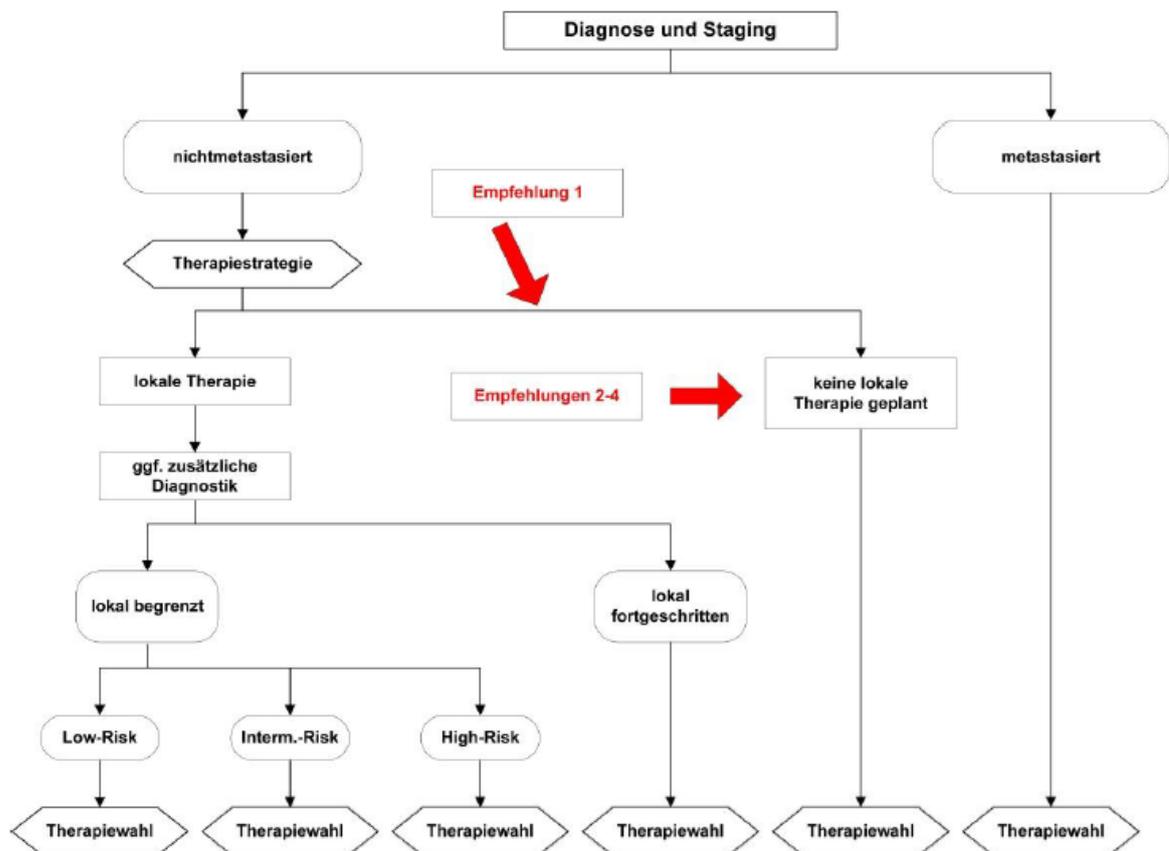


Abbildung 1: Algorithmus I - Diagnose und Staging

Zu Empfehlung 6.74

Die Empfehlung beinhaltet drei Hauptaspekte zu hormonablativen Therapie (HT) und Watchful Waiting (WW) beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom

- Das WW ist der radikalen Prostatektomie gemäß der Studie von Bill-Axelsson et al. bei Patienten unter 65 Jahren (Alter bei Diagnose) [340] unterlegen, Vergleichsstudien deuten eine Gleichwertigkeit von perkutaner Strahlentherapie, LDR- und HDR-Brachytherapie an. Das WW stellt keine kurative Option dar. Eine HT ist bisher nicht gegen eine kurative Therapie verglichen worden, so dass keine Aussage zur kurativen Wirksamkeit einer HT getroffen werden kann.

- Eine sofortige HT ist mit Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [735]. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sind nicht eindeutig
[...]
- Für eine WW-Strategie trotz nachgewiesener Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige HT spricht das Argument, dass bei palliativer Therapiesituation und nicht ganz geklärtem Gesamtüberlebensvorteil den Patienten die unerwünschten Wirkungen einer HT erst dann zugemutet werden, wenn sie tatsächlich Symptome durch das PCa haben [733].

Zu Empfehlung 6.75

Diese Empfehlung erklärt explizit das Konzept des Watchful Waiting und ist eine logische Konsequenz aus Empfehlung 6.70.

[...] Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von über 50 ng/ml und/oder einer PSA-Verdopplungszeit von unter zwölf Monaten profitieren von einer sofortigen hormonablativen Therapie. Patienten mit einem Basis-PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer PSA-Verdopplungszeit über zwölf Monate haben ein signifikant geringeres Risiko am Prostatakarzinom zu versterben, so dass die hormonablativ Therapie verzögert eingeleitet werden kann [737].

Zu Statement 6.76

Von der Empfehlung ausgenommen sind Patienten mit Niedrig-Risiko-Tumoren, d.h. cT1c-cT2a, N0, M0, Gleason Score 6 und PSA <10 ng/ml.

[...]

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die Behandlungsdauer bis zum natürlichen oder krebisbedingten Tod potentiell sehr lang. Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen (Hitzewallungen, Osteoporose, Stammfettzunahme, Muskelabnahme usw.) ist hoch (siehe Tabelle 23). Diese hohe Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen muss gegenüber dem oben geschilderten Nutzen sorgfältig abgewogen werden.

Zu Empfehlung 6.77

Diese Empfehlung zitiert die Substanzen, die zur hormonablativen Therapie beim lokal fortgeschrittenen PCa eingesetzt worden sind: Die Metaanalyse von Wilt 2001 [735] enthält Studien zu Orchiektomie und zu LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [740] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [729] behandelte mit Bicalutamid, Studer 2006 [730] setzt ebenfalls einen LHRH-Agonisten oder Orchiektomie ein. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aufgrund eines Umkehrschlusses aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie bei LHRH-Agonisten begründet. Die GnRH-Blocker Abarelix und Degarelix sind für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen PCa zugelassen.

Kapitel 7: Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

7.2. Therapie des PSA-Rezidivs

7.8	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2021
Level of Evidence 2++	Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit von > 12 Monaten, Gleason Score < 8 (ISUP <4)) ist das abwartende Verhalten eine Option.	
	Literatur: [757,761]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Hintergrundinformationen

Der natürliche Verlauf bei PSA-Progression nach radikaler Prostatektomie (RP) kann auch ohne jede Therapieintervention langfristig sein, ohne dass Patienten klinisch relevante Symptome entwickeln.

[...]

Die Salvage-Strahlentherapie ist eine Therapieoption mit kurativem Potenzial. Sie ist jedoch als invasive Maßnahme auch mit möglichen unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Hierbei ist zu bedenken, dass die Rate an schweren Spätfolgen > RTOG 2 (Radiation Morbidity Scoring Criteria) mit moderner RT-Technik (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie – IMRT) vergleichsweise niedrig ist [759,675].

[...]

Wichtig ist hierbei, dass in diese Entscheidung viele zusätzliche Punkte einbezogen werden müssen wie z.B. das Patientenalter, die Höhe des PSA-Wertes vor einer möglichen Salvage-Strahlentherapie sowie die Begleiterkrankungen und die Lebenserwartung des Patienten. Es muss immer bedacht werden, dass ab einem PSA-Wert von > 0,5 ng/ml vor Einleitung einer SRT das kurative Potenzial deutlich geringer ist bzw. verloren geht.

7.2.1. Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie

7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.	
Level of Evidence 2++	Literatur: [759,760,763–765]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Hintergrundinformationen

Die Empfehlung zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) beruht auf einer Vielzahl zumeist retrospektiver Untersuchungen, teilweise Vergleichsuntersuchungen mit einem abwartenden Verhalten sowie zwei randomisierten Phase-III-Studien, in denen allerdings die SRT als Standard verglichen wurde mit einer zusätzlichen antihormonellen Therapie zur SRT [759,760,763–765]. In der RTOG 96-02-Studie wurde ein verbessertes Überleben durch die kombinierte Hormon- und Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Salvage-Therapie nachgewiesen [760]; insofern wird auch von einer Überlegenheit der alleinigen SRT gegenüber einer „wait and see“-Strategie ausgegangen. Die Salvage-Strahlentherapie entweder mit oder ohne antihormonelle Therapie ist in dieser Situation die einzige kurative Therapieoption.

Die optimale Dosierung der SRT ist nicht geklärt. [...]

7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit hohem Progressionsrisiko (PSA vor SRT > 0,7 ng/ml) soll zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid angeboten werden.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [760]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

Hintergrundinformationen

Die Empfehlung zu einer Kombinationstherapie der SRT mit einer Androgendeprivation beruht auf zwei bereits vorbeschriebenen randomisierten Studien [759,760]. In der RTOG 96-02-Studie wurden Patienten nach RP mit PSA-Persistenz oder PSA-Anstieg aus dem Nullbereich randomisiert in eine alleinige SRT (GD 64,8 Gy) sowie einen experimentellen Arm, bei dem zusätzlich zur SRT bei gleicher Gesamtdosis eine antihormonelle Therapie mit Bicalutamid 150 mg/d über 2 Jahre appliziert wurde [760]. Es handelte sich insgesamt um 771 Patienten im primären Tumorstadium pT3N0 oder pT2R+. Der mediane PSA-Wert vor SRT betrug 0,6 ng/ml, war also hoch. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der Publikation im Jahre 2017 betrug 13 Jahre. In der Bicalutamid-Gruppe fand sich nach 12 Jahren gegenüber der Vergleichsgruppe eine Halbierung der karzinomspezifischen Sterblichkeit (5,4 % vs. 13,4 %; Hazard Ratio (HR) 0,49 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,32-0,74); $p < 0,001$). Das Gesamtüberleben (OS) nach 12 Jahren war in der Bicalutamid-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe höher (OS: 76,3 % vs. 71,3 %; HR 0,77 (95 % KI 0,59-0,99; $P = 0,04$)) [760]. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit einem prä-SRT-PSA-Wert $> 0,7$ ng/ml einen signifikanten Überlebensvorteil des 12-Jahres-Überlebens gegenüber PSA-Werten $< 0,7$ ng/ml aufwiesen [760]. In einer ungeplanten Re-Analyse dieser Studie wurde das Gesamtüberleben der Patienten nochmals untersucht [769]. Sekundäre Endpunkte der Untersuchung waren kardiovaskuläre und neurologische Spätfolgen RTOG-Grad 3-4. In der Subgruppe mit einem prae-SRT PSA-Wert von $< 0,6$ ng/ml ($n = 389$) zeigte sich kein Überlebensvorteil durch die zweijährige Gabe von Bicalutamid 150 mg/d über zwei Jahre. Darüber hinaus ergaben sich signifikante Hinweise auf eine gesteigerte Mortalität in dieser Gruppe (HR: 1,94) durch die höhergradigen neurologischen und kardiovaskulären Spätfolgen. Auch bei eingeschränkter Beurteilbarkeit durch das Design dieser Studie gibt sie doch klare Hinweise, die zusätzliche antihormonelle Therapie nur unter strenger Indikationsstellung einzusetzen. Diese potentiellen schweren Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie sind in der Therapie des PCa gut dokumentiert [675].

In der französischen randomisierten Phase III-Studie GETUG-AFU-16 mit insgesamt 742 Patienten war das Risikoprofil gegenüber der RTOG-Studie wesentlich günstiger: der mediane prä-SRT-PSA lag bei 0,3 ng/ml [759]. Nur 27 % der Patienten hatten eine PSA-Verdopplungszeit kürzer als 6 Monate, nur 11 % einen Gleason Score > 8 . Hier zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von knapp 10 Jahren kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, jedoch ein (geringer) signifikanter Unterschied im metastasenfrem Überleben von 75 % in der Gruppe SRT + 6 Monate LHRH-Analagon vs. 69 % in der Gruppe mit SRT allein ($p = 0,034$, HR 0,73) [759]. In der Gesamtbewertung der vorliegenden randomisierten Studien stützen die Ergebnisse der RTOG 96-02-Studie und geringer der GETUG-16-Studie auf Level 1-Niveau den Einsatz einer antihormonellen Therapie bei Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko nach RP, in der RTOG-Studie definiert mit einem PSA-Wert $> 0,7$ ng/ml [759].

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Die perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich und ungünstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit < 12 Monate, Gleason 8-10 (ISUP 4-5)) in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.	
Level of Evidence 2++	Literatur: [760,759,768,757]	
Gesamtabstimmung: 97 %		

Hintergrundinformationen

Diese Empfehlung ist in Ergänzung zur voranstehenden Empfehlung zu sehen. In der randomisierten RTOG-Studie 96-02 war ein prä-SRT-PSA-Wert von >0,7 ng/ml verbunden mit einem verbesserten Überleben der Patienten bei einer kombinierten Hormon- und Strahlentherapie [760]. Die Voraussetzung für eine optimale Salvage-Therapie nach RP besteht also in der Identifizierung der sogenannten Hochrisikopatienten, deren PSA-Wert aus dem Nullbereich ansteigt oder oberhalb des PSA-Nullbereichs persistiert. In einem systematischem Review [757] wurden zwei Risikogruppen klassifiziert (European Association of Urology biochemical recurrence risk groups) von denen die zweite Gruppe ein signifikant höheres Risiko bei einer PSA Verdopplungszeit von < 12 Monaten und einem Gleason Score ≥ 8 hatte, früher zu versterben. Diese Patienten bedürfen einer intensivierten Therapie. Es handelt sich hier um eine Empfehlung für die Patientengruppe, die in dem benannten systematischem Review, der extern validiert wurde, dargestellt sind [757]. Deshalb erfolgt die zitierte Empfehlung mit einem Empfehlungsgrad A. Sie ist jedoch aus randomisierten Studien bisher nicht belegt, so dass der Evidenzlevel bei 2++ liegt. Entsprechend hat dieser Score Eingang in die EAU-Leitlinie gefunden [762]. Unabhängig von dieser Empfehlung besteht eine erhebliche Diskussion, welche antihormonelle Therapie (LH-RH Analogon, LH-RH Antagonist oder einem Androgenrezeptorinhibitor) einzusetzen ist, als auch in Bezug auf die Dauer der ADT [759,760,770].

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Bei einer zusätzlichen Androgendeprivationstherapie (ADT) zur perkutanen Strahlentherapie (SRT) kann sich die Dauer der ADT an dem Progressionsrisiko orientieren (hohes Progressionsrisiko: 24 Monaten bzw. erhöhtes Progressionsrisiko: 6 Monate).	
Level of Evidence 2-	Literatur: [759,760,771,770]	
Gesamtabstimmung: 97 %		

Hintergrundinformationen

Von den beiden zitierten randomisierten Phase-III-Studien [759,760] legt die RTOG 96-02 Studie die Wirksamkeit einer 24 Monate andauernden antihormonellen Therapie mit dem Androgenrezeptorinhibitor Bicalutamid an einem ungünstigen Patientenkollektiv (medianer PSA-Wert prä-SRT von 0,6 ng/ml) nahe. Bei der zweiten Studie (GETUG-16) handelte es sich um eine Patientenkohorte mit einem deutlich günstigeren Risikoprofil (prä-SRT PSA im median 0,3 ng/ml, lediglich 11 % der Patienten hatten einen Gleason Score ≥ 8 und ebenfalls nur 11 % der Patienten eine Samenblaseninfiltration) [759].

Es bestand hier eine Patientengruppe mit einem zwar erhöhten Progressionsrisiko (gemessen an dem Risikoscore der EAU [757] jedoch mit einem niedrigeren Progressionsrisiko als die Patienten der RTOG-96-02-Studie) [760]. Diese Patienten wurden mit 6 Monaten einer LH-RH-Analagon Therapie, also einer Kurzzeit ADT therapiert [759]. Das Ergebnis ergab keine Überlebensverbesserung, sondern eine (moderate) Verbesserung des metastasenfreen Überlebens [759]. Um die Schwierigkeit der Frage des optimalen Einsatzes der ADT zu überwinden liegen zwei systematische Reviews [770,771] vor, in denen versucht wurde, evidenzbasierte Lösungsansätze durch die Analyse auch nicht randomisierter Studien zu erarbeiten.

In der Summe resultiert aus dem Review von Spratt et al. der Vorschlag, in Abhängigkeit vom Schnittrand (negativ vs. positiv), vom Gleason Score / ISUP Grad (ISUP 1 vs. ISUP 2,3 vs. ISUP 4,5) sowie vom prä-SRT PSA (0,1-0,5 vs. 0,6 -1,0 vs. > 1,0) drei therapeutische Optionen zu empfehlen. Diese erfassen die alleinige SRT ohne eine zusätzliche antihormonelle Therapie, die SRT in Verbindung mit einer Kurzzeit-ADT sowie die SRT in Verbindung mit einer Langzeit-ADT. Aus Sicht der Autoren ist eine alleinige SRT in einem PSA-Bereich von 0,1 ng/ml bis 0,6 ng/ml jeweils in Abhängigkeit der Risikofaktoren möglich, bei PSA-Werten > 1,0 ng/ml wird die SRT grundsätzlich in Verbindung mit einer Langzeit ADT empfohlen. Einschränkend ist zu bemerken, dass bei diesem systematischen Review die Langzeitergebnisse der GETUG 16-Studie noch nicht inkludiert werden konnten [770]. Analog zu diesen Daten wurde die vorliegende evidenzbasierte Empfehlung formuliert, (erhöhtes Progressionsrisiko: Kurzzeit ADT – 4 bis 6 Monate sowie hohes Progressionsrisiko: 24 Monate). Aufgrund der dargestellten Evidenzlage wurde eine „kann“ Empfehlung ausgesprochen. Von besonderer Bedeutung ist, dass die individuellen Patientencharakteristika wie das Alter und der Allgemeinzustand sowie das Progressionsrisiko idealerweise in einem interdisziplinären Tumorboard mit einer gemeinschaftlichen Empfehlung festgelegt wird.

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	a. Die Salvage-Strahlentherapie soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml).	
Empfehlungsgrad B	b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.	
Level of Evidence a: 2++ b: 3	Literatur: a: [763,766,764,772] b: [763,764,772]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Hintergrundinformationen

Zu der Frage des zeitlichen Beginns der SRT liegt eine Vielzahl retrospektiver Kohortenstudien vor [763,764]. In diesen wird berichtet, dass durch eine frühe SRT (Beginn bei einem PSA-Wert <0.5 ng/ml) ohne zusätzlichen Einsatz einer antihormonellen Therapie die biochemische Progressionsfreiheit nach 5 und 10 Jahren signifikant verbessert wird. Dieser Effekt ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf den zeitlich früheren Beginn gegenüber dem späteren hervorgerufen („lead time bias“), sondern ein Effekt der früheren Tumorvernichtung [772]. Dieser Effekt betrifft auch (allerdings retrospektiv) das metastasen-freie Überleben und das Gesamtüberleben [763,764]. In einer großen Studie

mit 2.460 Patienten [763] und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten zeigte sich dieser Effekt auch bei Patienten, die mit einem PSA-Wert vor SRT < 0,2 ng/ml (n=441) bestrahlt wurden gegenüber einem Wert von 0,2-0,5 ng/ml (n=822). Die 5-jährige biochemische Progressionsfreiheit betrug hier 75 % versus 65 % (p<0,05) [763]. Daher geht der Trend weiter zu einem möglichst frühen Beginn der SRT, idealerweise, wenn der PSA-Wert aus dem Nullbereich heraus ansteigt und durch zwei Kontrollen bestätigt wurde [675].

Aus den oben zitierten Studien [764,772,675] wird die Empfehlung abgeleitet, dass die alleinige SRT der Prostataloge bei initialem pN0-Stadium ohne den pelvinen Lymphabfluss erfolgen sollte und der Behandlungsbeginn frühzeitig bei einem prä-SRT PSA Wert <0,5 ng/ml sein soll. Aus den publizierten Daten lässt sich kein signifikanter Vorteil für die Mitbestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete belegen. Randomisierte Studien zu dieser Fragestellung sind nicht publiziert.

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach radikaler Prostatektomie sollte nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen.	
Level of Evidence 2++	Literatur: [773,774,769,775,776]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

Hintergrundinformationen

[...]

Die Leitliniengruppe geht aufgrund der vorliegenden Datenlage davon aus, dass die Salvage-Strahlentherapie sowohl mit als auch ohne zusätzliche ADT eine valide Behandlungsoption bei Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach RP darstellt. Die fehlenden randomisierten Studien erlauben jedoch keine Empfehlung, die über einen Empfehlungsgrad B hinausgeht.

7.2.2. Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie

7.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 2-3	Die Salvageprostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, wenn die PSA-Progression mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Metastasierung bedingt ist. Die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf Potenz und Kontinenz sind deutlich schlechter als bei primärer Operation.	
	Literatur: [748,777]	
7.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [748]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
7.17	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 4	Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zu Statement 7.15

Für die Behandlung des PSA-Rezidivs nach primärer Strahlentherapie gibt es derzeit keine Standardstrategie. Die Therapieplanung ist wesentlich von der Einschätzung abhängig, ob das vorliegende Rezidiv lokal begrenzt ist.

Folgende Faktoren sind in der Literatur positiv mit einem Therapieansprechen auf lokale Interventionen assoziiert d. h. sprechen für das Vorliegen eines Lokalrezidivs [748,777]:

- initial „Low-Risk“-Tumor: klinische T1c- oder T2a-Kategorie, Gleason-Score < 6, PSA-Wert < 10 ng/ml;
- Intervall bis zum PSA-Rezidiv > 3 J;
- PSA-Verdopplungszeit nach Primärtherapie > 12 Mo;
- PSA-Anstieg < 2,0 ng/ml/J;
- Anzahl pos. Biopsien < 50 %;
- Art der vorangegangenen Strahlentherapie (vorangegangene Seeds-Implantation) [765].

[...]

Zu Empfehlung 7.16

Vor Salvageprostatektomie als lokaler Therapie sollte die Diagnose eines Lokalrezidivs mittels transrektaler Stanzbiopsie gesichert werden. Das histologische Präparat sollte von einem Pathologen befundet werden, der mit den pathomorphologischen Veränderungen nach Strahlentherapie vertraut ist, um falsch positive Befunde zu vermeiden [748]. Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce-Phänomens (reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [753,754] d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe Kapitel 7.1) erfolgen.

[...]

Zu Statement 7.17

Aufgrund der schwierigeren operativen Bedingungen bei vorbestrahltem Gewebe sollte die Salvageprostatektomie nur von erfahrenen Operateuren vorgenommen werden. Dies entspricht einem auch in anderen Ländern getroffenen Expertenkonsens: in der niederländischen Leitlinie wird eine Zentralisation dieses Operationsverfahrens gefordert. Die publizierten Serien stammen bisher ausschließlich aus Zentren [748,777,781].

7.2.3. Hormonablative Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression

7.19	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 4	Die hormonablative Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.	
	Expertenkonsens basierend auf [103]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zu Statement 7.19

Zur hormonablativen Therapie bei PSA-Rezidiv bzw. PSA-Progression wurden drei Primärstudien identifiziert. Die einzige randomisierte kontrollierte Studie zum Thema (endokrine Therapie bei PSA-Rezidiv nach Prostatektomie, [785]) untersuchte Surrogatparameter und hat zudem für die Fragestellung eine geringe Fallzahl (Interventionsgruppe n=47). Des Weiteren liegen zwei retrospektive Fallserien vor. [...]

Für die obenstehende Empfehlung wurde aufgrund der dünnen Studienlage auf die NICE-Leitlinie [103] rekurriert, die für diese Indikationsstellung die indirekte Evidenz aufgrund eines systematischen Reviews von Wilt et al. 2001 [735] zur frühen versus späten Hormonbehandlung bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom angibt.

Eine antiandrogene Therapie sollte demzufolge nur eingesetzt werden bei:

- einer PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate;
- symptomatischer lokaler Progression;
- nachgewiesener Fernmetastasierung.

7.3. Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)

7.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen.	
Level of Evidence 1+ bis 1-	Literatur: [787-789]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	
7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Bestandteil der Patientenaufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein: · der palliative Charakter der Therapie; · Einfluss auf die Lebensqualität; · die unerwünschten Wirkungen.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [731,734,729,730,790]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

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

Zu Empfehlung 7.20

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

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

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

mindestens zwei der drei Parameter

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

Untersuchungen, in denen Patienten sowohl nach high und low volume sowie high und low risk eingeteilt wurden, zeigen eine etwas mehr als 80%ige Übereinstimmung zwischen high volume und high risk. Dennoch ist eine Differenzierung bzw. Einteilung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom in beide Gruppen sinnvoll, da sich deutliche Vorteile für die Chemohormontherapie vor allem bei high volume Patienten zeigen, und die Zulassung von Abirateron auf high risk Patienten beschränkt ist.

Zu Empfehlung 7.21

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

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Enzalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, high-volume Prostatakarzinom (mHSPC) soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Empfehlungsgrad 0	e. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, low-volume Prostatakarzinom (mHSPC) kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Level of Evidence 1+ bis 1-	Literatur: a. [791,792] b. [793] c. [788,789] d. und e. [787,794,795]	
	Gesamtabstimmung: a. 98 %, b. 92 %, c. 86 %, d. 93 %, e. 95 %	
7.23	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Die Therapieentscheidung soll abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

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

Zu Empfehlung 7.22 a-e und 7.24 a-e

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

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

Die Empfehlungen 7.24a (Apalutamid) und 7.24b (Enzalutamid) berücksichtigen jeweils eine Zeitdauer von 3 Monaten zwischen Beginn der AD und der Einleitung der Apalutamid- bzw. Enzalutamid-Therapie. In den jeweiligen Studien war aber ein Zeitraum für die Androgentherapie von 6 Monaten erlaubt, sofern die Patienten vor Studientherapiebeginn

noch eine Docetaxel-Chemotherapie (bis zu 6 Zyklen) erhielten. Der Anteil der Patienten mit vorheriger Docetaxel-Chemotherapie betrug 11 und 18 %, so dass die Subgruppenanalysen keine Aussage erlauben, ob eine zusätzliche Chemotherapie vor Beginn des neuen Androgenrezeptorblockers sinnvoll ist.

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

Zu 7.22 a und 7.24 a (Apalutamid)

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

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

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

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

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

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

Zu 7.22 b und 7.24 b (Enzalutamid)

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

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

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

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

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

* Sekundärer Studienendpunkt; NE - nicht erreicht

Zu 7.22 c und 7.24 c (Abirateron)

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

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

In die zulassungsrelevante LATITUDE-Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem, pathologisch bestätigtem mHSPC (high risk) und ECOG 0-2 eingeschlossen, die mindestens zwei von drei benannten Risikofaktoren aufwiesen (Gleason Score von 8-10, mindestens drei Knochenläsionen, messbare viszerale Metastasen) [788 ,789].

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

Strahlentherapie beziehungsweise palliativen operativen Eingriffen zur symptomatischen Behandlung [788 ,789].

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

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

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

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

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

* jeweils für die gesamte Studienpopulation; LATITUDE und STAMPEDE unterschieden sich in den Einschlusskriterien

** Daten der Interimanalyse

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

Zur Einschätzung der Effektivität einer Kombinationstherapie von Docetaxel und AD wurden drei randomisierte klinische Studien sowie eine Metaanalyse [803] identifiziert. In zwei von drei Studien, die eine Kombinationstherapie von Docetaxel mit gleichzeitiger AD untersuchten, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) um 15 bzw. 13,6 Monate (60 vs. 45 bzw. 57,6 vs. 44 Monate; 2.962 bzw. 790 Patienten) [787 ,794], die Unterschiede der Ergebnisse einer dritten Studie (OS 62,1 vs. 48,6 Monate; 385 Patienten) waren statistisch nicht signifikant [795]. Das progressionsfreie Überleben (PFS) bzw. das Überleben ohne Therapieversagen war in allen drei Studien durch die Kombinationstherapie signifikant verlängert (Progression: um 10 bzw. 8,5 Monate, Therapieversagen: um 17 Monate). Zwei von drei Studien (CHAARTED und GETUG) führten eine Subgruppenanalyse für Patienten mit hoher Tumorlast durch (in beiden Studien definiert als ‘visceral metastases or ≥ 4 bone lesions with ≥ 1 beyond vertebral bodies and pelvis’, bei GETUG nur als post-hoc Analyse) und finden deutlich bessere Ergebnisse für diese Subgruppe. Die Studie mit der größten Population (STAMPEDE) nimmt diese Subgruppenauswertung nicht a priori vor und kommt zu einem signifikanten Ergebnis für die Gesamtgruppe. In einer retrospektiven Analyse der Bildgebung bei Studieneinschluss mit einer nachträglichen Einordnung nach high und low volume Kriterien (entsprechend CHAARTED) erfolgte auch für die STAMPEDE-Studie noch eine Auswertung im Hinblick auf die Metastasenlast. Im Gegensatz zur CHAARTED-Studie bestand keine Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Tumolvolumen (Interaktions-p-Wert: 0,827), d.h. der Vorteil der Chemotherapie war nach Einschätzung der Autoren unabhängig von der Tumorlast

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

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

[...]

Tabelle 22: Ergebnisse der RCT zur kombinierten Hormon-Chemotherapie

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

Zu Empfehlung 7.23

Mittlerweile gibt es zahlreiche Kombinationstherapien beim mHSPC, für die eine Überlegenheit gegenüber der reinen AD nachgewiesen worden ist. Die verschiedenen Therapien unterscheiden sich u.a. bezüglich Zulassungsstatus bzw. Indikation sowie Nebenwirkungsspektrum. Zu den Vorteilen der einen oder der anderen Variante der Kombinationstherapie für spezifische Patientengruppen kann keine Aussage getroffen werden, da es keine direkt vergleichenden Studien gibt. Lediglich in der mehrarmigen STAMPEDE-Studie gab es einen Docetaxel- und einen Abirateron-Arm, und es wurde ein stärkerer Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen unter Abirateron als unter Docetaxel berichtet, ebenfalls jedoch nicht im direkten Vergleich. Ein Unterschied im Gesamtüberleben oder tumorspezifischen Überleben bestand dagegen nicht. Auch für Apalutamid gibt es einen indirekten Vergleich zum Docetaxel-Arm der STAMPEDE-Studie (s.o.); in einer IQWiG-Bewertung dieses Vergleichs wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Apalutamid aufgrund von Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen gesehen. Insgesamt scheint bei den Hormonpräparaten der neuen Generation also ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu bestehen, andererseits ist die Therapiedauer länger und für Risikopatienten ist bei Abirateron, die ebenfalls langfristige Gabe von Glucocorticoiden gegenüber der Docetaxel Chemotherapie zu bedenken.

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

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

Zu Empfehlung 7.25

a) Eine sofortige hormonablative Therapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [735]. Wie im Kapitel 6.7 „Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting“ beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom ausgeführt, sind die Ergebnisse jedoch im nichtmetastasierten und ebenso im metastasierten Stadium für das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Aufgrund der guten Ansprechraten und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im symptomatischen metastasierten Stadium wird jedoch eine starke Empfehlung zur sofortigen 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 [738].

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf Basis der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom nicht sicher von der bei Patienten mit metastasiertem PCa differenzieren. Außerdem existiert kein Nachweis dafür, dass sich hormonnaive Patienten in lokalisierten Tumorstadien bezüglich des Ansprechens auf eine AD anders verhalten als solche mit metastasiertem PCa. Demzufolge wurden sowohl in der Metaanalyse von Wilt 2001 [735] als auch in den ASCO-Leitlinien von

2004 bzw. 2007 [738 ,37] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen [805].

- b) Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige hormonablative Therapie beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten kontrollierten Studien wirksam zur AD eingesetzt wurden. Der systematische Review von Kunath et al. 2019 [790] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [740] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [729] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [730] ebenfalls LHRH-Agonisten oder Orchiektomie. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie durch LHRH-Agonisten abgeleitet. Von den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen (Jakob et al. 2017/2021) [806]. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analogatherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [37].
- c) Grundlage dieser Empfehlung sind zwei Metaanalysen [796 ,797], die jeweils Primärstudien zum Vergleich von kontinuierlicher und intermittierender AD zusammenfassen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien, inklusive der größten Studie mit mehr als eintausend Patienten [798], hatte als Einschlusskriterium für eine Randomisierung zwischen kontinuierlicher oder intermittierender Therapie das Absinken des PSA-Wertes nach einer mehrmonatigen Induktionsphase (bis zu 7 Monate) unter 4 ng/ml. Für Patienten mit höheren Werten nach der AD-Induktionsphase liegen nach Ansicht der Leitliniengruppe ungenügende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden AD vor, sodass sie für diese Indikation nicht empfohlen wird.
- d) In den vorliegenden, zusammengefassten Studien überwiegend moderater Qualität wurden Patienten unterschiedlicher Stadien eingeschlossen und keine entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Metaanalysen, ebenso wie die größte Studie, welche ausschließlich metastasierte Stadien einschloss, können keine eindeutige Unter- oder Überlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich Gesamt- oder 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 AD bei deutlichen Limitationen. Auch bezüglich des Schadenspotentials durch Nebenwirkungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität ist die Datenlage unklar oder nicht ausreichend vorhanden, deshalb sollen die individuellen Voraussetzungen des Patienten besonders berücksichtigt werden.

7.5. Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

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

Hintergrundinformationen

Die Definition der oligometastasierten Erkrankung ist in der Literatur nicht einheitlich. Auch wurde zumeist eine konventionelle Bildgebung genutzt. Klassifikationen, die in neuerer Zeit unter Einsatz der PSMA-PET-Hybridbildgebung erhoben werden, sind daher nicht direkt vergleichbar. Die Zahl bis einschließlich 4 als Grenze zur Definition des oligometastasierten Prostatakarzinoms in dieser Empfehlung wurde aus pragmatischen Gründen festgelegt. Die Grenzen lagen in den verschiedenen Studien bei bis zu 2 (LATITUDE-Studie) [889], bis zu 3 (CHAARTED- und STAMPEDE-Studie) [887] oder bis zu 4 Knochenmetastasen (HORRAD-Studie) [890], daneben wurden weitere heterogene Kriterien zur Definition genutzt [887,890,889]. Unter extraossären viszeralen Metastasen werden im Kontext dieser Empfehlung hämatogene Metastasen in Leber, Lunge, Hirn und anderen Organen verstanden, nicht jedoch lymphogene Fernmetastasen. Ob letztere in eine mögliche lokal ablativ Therapie von Oligometastasen mit einbezogen werden, ist individuell zu entscheiden.

7.5.2. Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie

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

Hintergrundinformationen

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

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

Hintergrundinformationen

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

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

Hintergrundinformationen

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

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

7.6. Therapie von Knochenmetastasen

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

Zu Empfehlung 7.58:

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

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

Zu Empfehlung 7.59:

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

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

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

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

Referenzen aus der Leitlinie

37. Loblaw, D.A., et al., Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2006 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline, *J Clin Oncol*, 2007. **25**(12): p. 1596–1605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>.

98. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2007, Arnhem: EAU.

103. National Collaborating Centre for Cancer and National Institute for Health Clinical Excellence (NICE), *Prostate Cancer: diagnosis and treatment*. 2008. [cited: 2020-05-18]. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>.

191. Dutch Urological Association, *Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0*. 2007, Maastricht: Dutch Urological Association.

340. Bill-Axelson, A., et al., *Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: The Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial*, *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(16): p. 1144–1154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>.

420. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2011, Arnhem: EAU.

422. Swindle, P., et al., *Do Margins Matter? the Prognostic Significance of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens: The Prognostic Significance of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens*, *J Urol*, 2005. **174**(3): p. 903–907. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093984>.

451. Dearnaley, D., et al., *Conventional Versus Hypofractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: 5-Year Outcomes of the Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 CHHiP Trial*, *Lancet Oncol*, 2016. **17**(8): p. 1047–1060. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115>.

452. Wilkins, A., et al., *Hypofractionated Radiotherapy Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Intermediate-Risk Localised Prostate Cancer: 2-Year Patient-Reported Outcomes of the Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 CHHiP Trial*, *Lancet Oncol*, 2015. **16**(16): p. 1605–1616. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522334>.

453. Lee, W.R., et al., *Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients with Low-Risk Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2016. **34**(20): p. 2325–2332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935>.

455. Aluwini, S., et al., *Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Prostate Cancer (HYPRO): Acute Toxicity Results from a Randomised Non-Inferiority Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2015. **16**(3): p. 274–283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287>.

456. Incrocci, L., et al., *Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Localised Prostate Cancer (HYPRO): Final Efficacy Results from a Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2016. **17**(8): p. 1061–1069.

461. Lawton, C.A., et al., *An Update of the Phase III Trial Comparing Whole Pelvic to Prostate Only Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression: Updated Analysis of RTOG 94-13, with Emphasis on Unexpected Hormone/radiation Interactions*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **69**(3): p. 646–655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>.
477. Bolla, M., et al., *Long-Term Results with Immediate Androgen Suppression and External Irradiation in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer (an EORTC Study): A Phase III Randomised Trial*, *Lancet*, 2002. **360**(9327): p. 103–106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>.
548. Deger, S., et al., *High Dose Rate (HDR) Brachytherapy with Conformal Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2005. **47**(4): p. 441–448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774239>.
599. Akakura, K., et al., *A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy Plus Endocrine Therapy Versus External Beam Radiotherapy Plus Endocrine Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results at Median Follow-up of 102 Months*, *Jpn J Clin Oncol*, 2006. **36**(12): p. 789–793. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082219>.
602. Edamura, K., et al., *Long-Term Clinical Outcomes of 420 Consecutive Prostate Cancer Patients in a Single Institute*, *Acta Med Okayama*, 2005. **59**(5): p. 195–199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286958>.
606. Saito, T., et al., *Outcomes of Locally Advanced Prostate Cancer: A Single Institution Study of 209 Patients in Japan*, *Asian J Androl*, 2006. **8**(5): p. 555–561. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847528>.
607. Ward, J.F., et al., *Radical Prostatectomy for Clinically Advanced (CT3) Prostate Cancer Since the Advent of Prostate-Specific Antigen Testing: 15-Year Outcome*, *BJU Int*, 2005. **95**(6): p. 751–756. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>.
616. Riva, I.M.d.l., et al., *Prostatectomía radical como monoterapia en el cancer de próstata localmente avanzado T3a: 12 años de seguimiento*, *Arch Esp Urol*, 2004. **57**(7): p. 679–692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>.
621. van Poppel, H., et al., *Radical Prostatectomy Can Provide a Cure for Well-Selected Clinical Stage T3 Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2000. **38**(4): p. 372–379. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025373>.
624. Loeb, S., et al., *Intermediate-Term Potency, Continence, and Survival Outcomes of Radical Prostatectomy for Clinically High-Risk or Locally Advanced Prostate Cancer*, *Urology*, 2007. **69**(6): p. 1170–1175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>.
625. van Poppel, H., et al., *Radical Prostatectomy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results of a Feasibility Study (EORTC 30001)*, *Eur J Cancer*, 2006. **42**(8): p. 1062–1067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>.
635. Bolla, M., et al., *Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2009. **360**(24): p. 2516–2527. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>.
636. Denham, J.W., et al., *Short-Term Androgen Deprivation and Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 Randomised Controlled Trial*, *Lancet Oncol*, 2005. **6**(11): p. 841–850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257791>.
637. Pilepich, M.V., et al., *Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 86-10 of Androgen Deprivation Adjuvant to Definitive Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(5): p. 1243–1252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483335>.
638. Laverdière, J., et al., *The Efficacy and Sequencing of a Short Course of Androgen Suppression on Freedom from Biochemical Failure When Administered with Radiation Therapy for T2-T3 Prostate Cancer*, *J Urol*, 2004. **171**(3): p. 1137–1140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767287>.
639. Kumar, S., et al., *Neo-Adjuvant and Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): CD006019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>.
640. Pilepich, M.V., et al., *Androgen Suppression Adjuvant to Definitive Radiotherapy in Prostate Carcinoma—Long-Term Results of Phase III RTOG 85-31*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(5): p. 1285–1290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>.
641. Zagars, G.K., et al., *Adjuvant Estrogen Following Radiation Therapy for Stage C Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results of a Prospective Randomized Study*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. **14**(6): p. 1085–1091. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133327>.
642. Tyrrell, C.J., et al., *Bicalutamide (Casodex) 150 Mg as Adjuvant to Radiotherapy in Patients with Localised or Locally Advanced Prostate Cancer: Results from the Randomised Early Prostate Cancer Programme*, *Radiother Oncol*, 2005. **76**(1): p. 4–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145740>.
643. Granfors, T., et al., *Long-Term Followup of a Randomized Study of Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Combined Orchiectomy and External Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone*, *J Urol*, 2006. **176**(2): p. 544–547. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>.
644. See, W.A. and C.J. Tyrrell, *The Addition of Bicalutamide 150 Mg to Radiotherapy Significantly Improves Overall Survival in Men with Locally Advanced Prostate Cancer*, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006. **132** Suppl 1: S7-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>.

645. Shelley, M.D., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials of Neo-Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Carcinoma*, *Cancer Treat Rev*, 2009. **35**(1): p. 9–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>.
646. Widmark, A., et al., *Endocrine Treatment, with or Without Radiotherapy, in Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-7/SFUO-3): An Open Randomised Phase III Trial*, *Lancet*, 2009. **373**(9660): p. 301–308. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>.
647. Shelley, M.D., et al., *Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials*, *Cancer Treat Rev*, 2009. **35**(7): p. 540–546. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493624>.
648. Roach, M., et al., *Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and External-Beam Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Results of RTOG 8610*, *J Clin Oncol*, 2008. **26**(4): p. 585–591. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>.
649. Cuppone, F., et al., *Impact of Hormonal Treatment Duration in Combination with Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials*, *BMC Cancer*, 2010. **10**: p. 675. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143897>.
650. Bria, E., et al., *Does Hormone Treatment Added to Radiotherapy Improve Outcome in Locally Advanced Prostate Cancer?: Meta-Analysis of Randomized Trials*, *Cancer*, 2009. **115**(15): p. 3446–3456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484790>.
651. Denham, J.W., et al., *Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation and Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data from the TROG 96.01 Randomised Trial*, *Lancet Oncol*, 2011. **12**(5): p. 451–459. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>.
652. Bolla, M., et al., *External Irradiation with or Without Long-Term Androgen Suppression for Prostate Cancer with High Metastatic Risk: 10-Year Results of an EORTC Randomised Study*, *Lancet Oncol*, 2010. **11**(11): p. 1066–1073. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>.
655. D'Amico, A.V., et al., *Prostate Cancer-Specific Mortality After Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy in Men with 1 or More High-Risk Factors*, *Cancer*, 2007. **110**(1): p. 56–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530618>.
656. Hanks, G.E., et al., *Phase III Trial of Long-Term Adjuvant Androgen Deprivation After Neoadjuvant Hormonal Cyoreduction and Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02*, *J Clin Oncol*, 2003. **21**(21): p. 3972–3978. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>.
657. Deger, S., et al., *High Dose Rate Brachytherapy of Localized Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2002. **41**(4): p. 420–426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074814>.
658. Kälkner, K.M., et al., *Clinical Outcome in Patients with Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy and High Dose-Rate Iridium 192 Brachytherapy Boost: A 6-Year Follow-up*, *Acta Oncol*, 2007. **46**(7): p. 909–917. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917823>.
675. Cornford, P., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2021. **79**(2): p. 263–282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33039206>.
679. Swanson, G.P., I.M. Thompson, and J. Basler, *Treatment Options in Lymph Node-Positive Prostate Cancer*, *Cancer*, 2006. **106**(12): p. 2531–2539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700035>.
680. Horwitz, E.M., et al., *Ten-Year Follow-up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: A Phase III Trial of the Duration of Elective Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2008. **26**(15): p. 2497–2504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>.
682. Da Pozzo, L.F., et al., *Long-Term Follow-up of Patients with Prostate Cancer and Nodal Metastases Treated by Pelvic Lymphadenectomy and Radical Prostatectomy: The Positive Impact of Adjuvant Radiotherapy*, *Eur Urol*, 2009. **55**(5): p. 1003–1011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>.
683. Briganti, A., et al., *Combination of Adjuvant Hormonal and Radiation Therapy Significantly Prolongs Survival of Patients with PT2-4 PN+ Prostate Cancer: Results of a Matched Analysis*, *Eur Urol*, 2011. **59**(5): p. 832–840. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694>.
684. Abdollah, F., et al., *Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients with Node-Positive Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2014. **32**(35): p. 3939–3947. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445>.
685. Tilki, D., et al., *Adjuvant Radiation Therapy Is Associated with Better Oncological Outcome Compared with Salvage Radiation Therapy in Patients with PN1 Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy*, *BJU Int*, 2017. **119**(5): p. 717–723. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743493>.
686. Jegadeesh, N., et al., *The Role of Adjuvant Radiotherapy in Pathologically Lymph Node-Positive Prostate Cancer*, *Cancer*, 2017. **123**(3): p. 512–520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859018>.
687. Schröder, F.H., et al., *Early Versus Delayed Endocrine Treatment of T2-T3 PN1-3 M0 Prostate Cancer Without Local Treatment of the Primary Tumour: Final Results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Protocol 30846 After 13 Years of Follow-up (a Randomised Controlled Trial)*, *Eur Urol*, 2009. **55**(1): p. 14–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823693>.

688. Lawton, C.A., et al., *Androgen Suppression Plus Radiation Versus Radiation Alone for Patients with Stage D1/pathologic Node-Positive Adenocarcinoma of the Prostate: Updated Results Based on National Prospective Randomized Trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31*, J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 800–807. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>.
689. Lawton, C.A., et al., *Updated Results of the Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 85-31 Evaluating the Potential Benefit of Androgen Suppression Following Standard Radiation Therapy for Unfavorable Prognosis Carcinoma of the Prostate*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(4): p. 937–946. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240234>.
690. Kleeberg, U.R., *Endokrine Therapie versus Beobachtung nach R0-Resektion nodal positiver Prostatakarzinome*, Strahlenther Onkol, 2000. **176**(6): p. 293–294. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10897259>.
692. Messing, E.M., et al., *Immediate Versus Deferred Androgen Deprivation Treatment in Patients with Node-Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy*, Lancet Oncol, 2006. **7**(6): p. 472–479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>.
700. Aus, G., et al., *Three-Month Neoadjuvant Hormonal Therapy Before Radical Prostatectomy: A 7-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial*, BJU Int, 2002. **90**(6): p. 561–566. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230618>.
702. Schulman, C.C., et al., *4-Year Follow-up Results of a European Prospective Randomized Study on Neoadjuvant Hormonal Therapy Prior to Radical Prostatectomy in T2-3N0M0 Prostate Cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer*, Eur Urol, 2000. **38**(6): p. 706–713. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111188>.
704. Messing, E.M., et al., *Immediate Hormonal Therapy Compared with Observation After Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy in Men with Node-Positive Prostate Cancer*, N Engl J Med, 1999. **341**(24): p. 1781–1788. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>.
705. Wirth, M.P., et al., *Prospective Randomized Trial Comparing Flutamide as Adjuvant Treatment Versus Observation After Radical Prostatectomy for Locally Advanced, Lymph Node-Negative Prostate Cancer*, Eur Urol, 2004. **45**(3): 267–70; discussion 270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036669>.
706. McLeod, D.G., et al., *Bicalutamide 150 Mg Plus Standard Care Vs Standard Care Alone for Early Prostate Cancer*, BJU Int, 2006. **97**(2): p. 247–254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>.
707. Jones, C.U., et al., *Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2011. **365**(2): p. 107–118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>.
708. Schmidt-Hansen, M., et al., *Hormone and Radiotherapy Versus Hormone or Radiotherapy Alone for Non-Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review with Meta-Analyses*, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014. **26**(10): e21–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25059922>.
709. D'Amico, A.V., et al., *Androgen Suppression and Radiation Vs Radiation Alone for Prostate Cancer: A Randomized Trial*, JAMA, 2008. **299**(3): p. 289–295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>.
710. D'Amico, A.V., et al., *6-Month Androgen Suppression Plus Radiation Therapy Vs Radiation Therapy Alone for Patients with Clinically Localized Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial*, JAMA, 2004. **292**(7): p. 821–827. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996>.
711. Hu, J., et al., *Neo-Adjuvant Hormone Therapy for Non-Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 5,194 Patients*, World J Surg Oncol, 2015. **13**: p. 73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884478>.
712. Bolla, M., et al., *Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991*, J Clin Oncol, 2016. **34**(15): p. 1748–1756. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976418>.
713. McPartlin, A.J., et al., *PMH 9907: Long-Term Outcomes of a Randomized Phase 3 Study of Short-Term Bicalutamide Hormone Therapy and Dose-Escalated External-Beam Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer*, Cancer, 2016. **122**(16): p. 2595–2603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219522>.
714. Zhou, Z.-R., et al., *Short-Term Versus Long-Term Hormone Therapy Plus Radiotherapy or Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, J Cancer Res Clin Oncol, 2013. **139**(5): p. 783–796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380891>.
715. Leal, F., M.A.N.d. Figueiredo, and A.D. Sasse, *Optimal Duration of Androgen Deprivation Therapy Following Radiation Therapy in Intermediate- or High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis*, Int Braz J Urol, 2015. **41**(3): p. 425–434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200535>.
716. Zapatero, A., et al., *High-Dose Radiotherapy with Short-Term or Long-Term Androgen Deprivation in Localised Prostate Cancer (DART01/05 GICOR): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial*, Lancet Oncol, 2015. **16**(3): p. 320–327. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876>.
717. Denham, J.W., et al., *Short-Term Androgen Suppression and Radiotherapy Versus Intermediate-Term Androgen Suppression and Radiotherapy, with or Without Zoledronic Acid, in Men with Locally Advanced Prostate Cancer (TROG 03.04 RADAR): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Factorial Trial*, Lancet Oncol, 2014. **15**(10): p. 1076–1089. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130995>

729. Iversen, P., et al., Bicalutamide 150 Mg in Addition to Standard Care for Patients with Early Non-Metastatic Prostate Cancer: Updated Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study After a Median Follow-up Period of 7.1 Years, *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40(6): p. 441–452. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130095>.
730. Studer, U.E., et al., Immediate or Deferred Androgen Deprivation for Patients with Prostate Cancer Not Suitable for Local Treatment with Curative Intent: European Organisation for Referenzen Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891, *J Clin Oncol*, 2006. 24(12): p. 1868– 1876. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>.
731. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators, Group, Immediate Versus Deferred Treatment for Advanced Prostatic Cancer: Initial Results of the Medical Research Council Trial. the Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group, *Br J Urol*, 1997. 79(2): p. 235–246. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>.
732. Parker, M.C., et al., *Is Delayed Treatment Justified in Carcinoma of the Prostate?*, *Br J Urol*, 1985. 57(6): p. 724–728. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>.
733. Herr, H.W. and M. O’Sullivan, *Quality of Life of Asymptomatic Men with Nonmetastatic Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy*, *J Urol*, 2000. 163(6): p. 1743–1746. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>.
734. Boustead, G. and S.J. Edwards, Systematic Review of Early Vs Deferred Hormonal Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *BJU Int*, 2007. 99(6): p. 1383–1389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346269>.
735. Nair, B., et al., Early Versus Deferred Androgen Suppression in the Treatment of Advanced Prostatic Cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): CD003506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>.
736. 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>.
737. 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>.
738. 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>
740. 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>.
748. 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>.
753. 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>.
754. 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>.
757. van den Broeck, T., et al., *Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Eur Urol*, 2019. 75(6): p. 967–987. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342843>.
759. Carrie, C., et al., *Short-Term Androgen Deprivation Therapy Combined with Radiotherapy as Salvage Treatment After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer (GETUG-AFU 16): A 112-Month Follow-up of a Phase 3, Randomised Trial*, *Lancet Oncol*, 2019. 20(12): p. 1740–1749.
760. Shipley, W.U., et al., *Radiation with or Without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2017. 376(5): p. 417–428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146658>.
761. Tilki, D., et al., *External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort*, *Eur Urol*, 2019. 75(6): p. 896–900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955970>.
762. van den Broeck, T., et al., *Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations*, *Eur Urol Focus*, 2020. 6(2): p. 231–234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31248850>.
763. Tendulkar, R.D., et al., *Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy*, *J Clin Oncol*, 2016. 34(30): p. 3648–3654. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528718>.

764. Bottke, D., et al., *Effect of Early Salvage Radiotherapy at PSA < 0.5 Ng/ml and Impact of Post-SRT PSA Nadir in Post-Prostatectomy Recurrent Prostate Cancer*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019. **22**(2): p. 344–349. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30487644>.
765. 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>.
768. Ghadjar, P., et al., *Use of Androgen Deprivation and Salvage Radiation Therapy for Patients with Prostate Cancer and Biochemical Recurrence After Prostatectomy*, *Strahlenther Onkol*, 2018. **194**(7): p. 619–626. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383406>.
770. Spratt, D.E., et al., *A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2018. **73**(2): p. 156–165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716370>.
771. Kishan, A.U., et al., *Optimizing the Timing of Salvage Postprostatectomy Radiotherapy and the Use of Concurrent Hormonal Therapy for Prostate Cancer*, *Eur Urol Oncol*, 2018. **1**(1): p. 3–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100226>.
772. Bartkowiak, D., et al., *Lead-Time Bias Does Not Falsify the Efficacy of Early Salvage Radiotherapy for Recurrent Prostate Cancer*, *Radiother Oncol*, 2020. **154**: p. 255–259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32920006>.
773. Preisser, F., et al., *Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes*, *Eur Urol*, 2019. **76**(1): p. 106–114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30772034>.
774. Wiegel, T., et al., *Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy as a Predictive Factor of Clinical Relapse-Free Survival and Overall Survival: 10-Year Data of the ARO 96-02 Trial*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **91**(2): p. 288–294. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445556>.
775. Bartkowiak, D., et al., *The Impact of Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy on the Efficacy of Salvage Radiotherapy in Patients with Primary NO Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2019. **124**(5): p. 785–791. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31220400>.
776. Ploussard, G., et al., *Management of Persistently Elevated Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature*, *Eur Urol Oncol*, 2021. **4**(2): 150-169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33574012>.
787. Sweeney, C.J., et al., *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2015. **373**(8): p. 737–746. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>.
788. 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>.
789. Fizazi, K., et al., *Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients with Newly Diagnosed HighRisk Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (LATITUDE): Final Overall Survival Analysis of a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2019. **20**(5): p. 686–700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30987939>.
790. Kunath, F., et al., *Early Versus Deferred Standard Androgen Suppression Therapy for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **6**: CD003506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194882>.
- Chi, K.N., et al., *Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2019. **381**(1): p. 13–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150574>.
791. Chi, K.N., et al., *Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2019. **381**(1): p. 13–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150574>.
792. Agarwal, N., et al., *Health-Related Quality of Life After Apalutamide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (TITAN): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study*, *Lancet Oncol*, 2019. **20**(11): p. 1518–1530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31578173>.
793. Armstrong, A.J., et al., *ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2019. **37**(32): p. 2974–2986. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31329516>.
794. James, N.D., et al., *Addition of Docetaxel, Zoledronic Acid, or Both to First-Line Long-Term Hormone Therapy in Prostate Cancer (STAMPEDE): Survival Results from an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform Randomised Controlled Trial*, *Lancet*, 2016. **387**(10024): p. 1163–1177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>.
795. Gravis, G., et al., *Androgen-Deprivation Therapy Alone or with Docetaxel in Non-Castrate Metastatic Prostate Cancer (GETUG-AFU 15): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2013. **14**(2): p. 149–158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>.
796. Magnan, S., et al., *Intermittent Vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *JAMA Oncol*, 2015. **1**(9): p. 1261–1269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418>.

797. Niraula, S., L.W. Le, and I.F. Tannock, Treatment of Prostate Cancer with Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials, *J Clin Oncol*, 2013. 31(16): p. 2029–2036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>.
798. Hussain, M., et al., Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2013. 368(14): p. 1314–1325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669>.
799. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Apalutamid (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung. Auftrag: A20-20. Version: 1.0 IQWiG-Berichte 919. 2020. [cited: 2021-02-04]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3561/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf.
800. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Apalutamid (Prostatakarzinom). Addendum zum Auftrag A20-20. Version: 1.0 IQWiG-Berichte 954. 2020. [cited: 2021-02-04]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3746/2020-08-20_Addendum-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf.
801. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2020. [cited: 2021-02-04]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf.
802. 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>.
803. 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>.
804. Gravis, G., et al., Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies, *Eur Urol*, 2018. 73(6): p. 847–855. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29475737>.
805. Clarke, N.W., et al., Addition of Docetaxel to Hormonal Therapy in Low- and High-Burden Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Results from the STAMPEDE Trial, *Ann Oncol*, 2019. 30(12): p. 1992–2003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31560068>.
806. Jakob, J.J., et al., Degarelix for Treating Advanced Hormone-sensitive Prostate Cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 2017(2): CD012548.
851. Parker, C., et al., Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2013. 369(3): p. 213–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>
887. Parker, C.C., et al., Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial, *Lancet*, 2018. 392(10162): p. 2353–2366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355464>.
888. Burdett, S., et al., Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-Analysis, *Eur Urol*, 2019. 76(1): p. 115–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30826218>
889. Buelens, S., et al., Metastatic Burden in Newly Diagnosed Hormone-Naive Metastatic Prostate Cancer: Comparing Definitions of CHAARTED and LATITUDE Trial, *Urol Oncol*, 2018. 36(4): 158.e13-158.e20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336978>.
890. Boevé, L.M.S., et al., Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial, *Eur Urol*, 2019. 75(3): p. 410–418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266309>.
891. Slaoui, A., et al., A Systematic Review of Contemporary Management of Oligometastatic Prostate Cancer: Fighting a Challenge or Tilting at Windmills?, *World J Urol*, 2019. 37(11): p. 2343–2353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30706122>.
892. Xiao, M., et al., Might Definitive Local Therapy of the Primary Tumor Improve the Survival Benefits of Metastatic Prostate Cancer?-Evidence from a Meta-Analysis, *Ann Palliat Med*, 2020. 9(3): p. 648–660. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32312070>.
893. Heidenreich, A. and D. Pfister, Radical Cytoreductive Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Oligometastatic Disease, *Curr Opin Urol*, 2020. 30(1): p. 90–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31724996>.
895. Falkmer, U., et al., A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Skeletal Metastases, *Acta Oncol*, 2003. 42(5-6): p. 620–633. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
896. Bauman, G., et al., Radiopharmaceuticals for the Palliation of Painful Bone Metastasis-a Systemic Review, *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258–270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>.
907. Hartsell, W.F., et al., Randomized Trial of Short- Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases, *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(11): p. 798–804. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>.

908. Roos, D.E., et al., Randomized Trial of 8 Gy in 1 Versus 20 Gy in 5 Fractions of Radiotherapy for Neuropathic Pain Due to Bone Metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05), *Radiother Oncol*, 2005. 75(1): p. 54–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878101>.

909. Sze, W.M., et al., Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5): CD004721.

912. Patchell, R.A., et al., Direct Decompressive Surgical Resection in the Treatment of Spinal Cord Compression Caused by Metastatic Cancer: A Randomised Trial, *Lancet*, 2005. 366(9486): p. 643–648. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>

EAU, 2021 [5].

European Association of Urology (EAU)

Prostate cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Table 4. EAU Guideline's levels of evidence

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

- GRADE

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

Recommendations

Table 4.2: EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate cancer

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

6.2.3.4 Guidelines for radical treatment of high-risk localised disease

Recommendations	Strength rating
Radical Prostatectomy (RP)	
Offer RP to selected patients with high-risk localised PCa as part of potential multi-modal therapy.	Strong
Extended pelvic lymph node dissection (ePLND)	
Perform an ePLND in high-risk PCa.	Strong
Do not perform a frozen section of nodes during RP to decide whether to proceed with, or abandon, the procedure.	Strong
Radiotherapeutic treatment	
In patients with high-risk localised disease, use intensity-modulated radiation therapy (IMRT) plus image-guided radiation therapy (IGRT) with 76–78 Gy in combination with long-term androgen deprivation therapy (ADT) (2 to 3 years).	Strong
In patients with high-risk localised disease, use IMRT and IGRT with brachytherapy boost (either high-dose rate or low-dose rate), in combination with long-term ADT (2 to 3 years).	Weak
Therapeutic options outside surgery and radiotherapy	
Do not offer either whole gland or focal therapy to patients with high-risk localised disease.	Strong
Only offer ADT monotherapy to those patients unwilling or unable to receive any form of local treatment if they have a prostate-specific antigen (PSA)-doubling time < 12 months, and either a PSA > 50 ng/mL or a poorly-differentiated tumour.	Strong

Hintergrundinformationen

6.2.3 Treatment of high risk localised disease

Patients with high-risk PCa are at an increased risk of PSA failure, need for secondary therapy, metastatic progression and death from PCa. Nevertheless, not all high-risk PCa patients have a uniformly poor prognosis after RP [805]. When managed with non-curative intent, high-risk PCa is associated with 10-year and 15-year PCSM rates of 28.8 and 35.5%, respectively [806]. There is no consensus regarding the optimal treatment of men with high-risk PCa.

6.2.4.5 Guidelines for radical treatment of locally-advanced disease

Recommendations	Strength rating
Radical Prostatectomy (RP)	
Offer RP to selected patients with locally-advanced PCa as part of multi-modal therapy.	Strong
Extended pelvic lymph node dissection (ePLND)	
Perform an ePLND prior to RP in locally-advanced PCa.	Strong
Radiotherapeutic treatments	
In patients with locally-advanced disease, offer intensity-modulated radiation therapy (IMRT) plus image-guide radiation therapy in combination with long-term androgen deprivation therapy (ADT).	Strong
Offer long-term ADT for at least 2 years.	Weak
Therapeutic options outside surgery and radiotherapy	
Do not offer whole gland treatment or focal treatment to patients with locally-advanced PCa.	Strong
Only offer ADT monotherapy to those patients unwilling or unable to receive any form of local treatment if they have a prostate-specific antigen (PSA)-doubling time < 12 months, and either a PSA > 50 ng/mL, a poorly-differentiated tumour or troublesome local disease-related symptoms.	Strong
Offer patients with cN1 disease a local treatment (either RP or IMRT plus IGRT) plus long-term ADT.	Strong

Hintergrundinformationen

6.2.4 Treatment of locally advanced PCa

In the absence of high level evidence a recent systematic review could not define the most optimal treatment option [827]. Randomised controlled trials are only available for EBRT. A local treatment combined with a systemic treatment provides the best outcome, provided the patient is ready and fit enough to receive both.

[...]

6.2.4.2 Radiotherapy for locally advanced PCa

In locally advanced disease RCTs have clearly established that the additional use of long-term ADT combined with RT produces better OS than ADT or RT alone (see Section 6.1.3.1.4 and Tables 6.1.9 and 6.1.10) [827].

6.2.4.3 Treatment of cN1 M0 PCa

Lymph node metastasised PCa is where options for local therapy and systemic therapies overlap. Approximately 5% to 10% of newly diagnosed PCa patients have synchronous suspected pelvic nodal metastases on conventional imaging (CT/bone scan) without bone or visceral metastases (cN1 M0 stage).

[...]

The management of cN1 PCa is mainly based on long-term ADT. The benefit of adding local treatment has been assessed in various retrospective studies, summarised in one systematic review [839] including 5 studies only dealing with cN1M0 patients [840-844]. The findings suggested an advantage in both OS and CSS after local treatment (RT or RP) combined with ADT as compared to ADT alone. The main limitations of this analysis were the lack of randomisation, of comparisons between RP and RT, as well as the value of the extent of PLND and of RT fields. Only limited evidence exists supporting RP for cN+ patients. Moschini *et al.*, compared the outcomes of 50 patients with cN+ with those of 252 patients with pN1, but cN0 at preoperative staging. cN+ was not a significant predictor of CSS [838]. Based on the consistent benefit seen in retrospective studies including cN1 patients local therapy is recommended in patients with cN1 disease at diagnosis in addition to long-term ADT[...].

6.2.5.7 Guidelines for adjuvant treatment in pN0 and pN1 disease after radical prostatectomy

Recommendations	Strength rating
Do not prescribe adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) in pN0 patients.	Strong
Only offer adjuvant intensity-modulated radiation therapy (IMRT) plus image-guided radiation therapy (IGRT) to high-risk patients (pN0) with at least two out of three high-risk features (ISUP grade group 4–5, pT3 ± positive margins).	Strong
Discuss three management options with patients with pN1 disease after an extended lymph node dissection, based on nodal involvement characteristics: 1. Offer adjuvant ADT; 2. Offer adjuvant ADT with additional IMRT plus IGRT; 3. Offer observation (expectant management) to a patient after eLND and ≤ 2 nodes and a PSA < 0.1 ng/mL.	Weak

Hintergrundinformationen

6.2.5 Adjuvant treatment after radical prostatectomy

6.2.5.5 Adjuvant androgen ablation in men with N0 disease

Adjuvant androgen ablation with bicalutamide 150 mg daily did not improve PFS in localised disease while it did for locally-advanced disease after RT. However this never translated to an OS benefit [875]. A systematic review showed a possible benefit for PFS but not OS for adjuvant androgen ablation [489].

The TAX3501 trial comparing the role of leuprolide (18 months) with and without docetaxel (6 cycles) ended prematurely due to poor accrual. A recent phase III RCT comparing adjuvant docetaxel against surveillance after RP for locally-advanced PCa showed that adjuvant docetaxel did not confer any oncological benefit [876]. Consequently, adjuvant chemotherapy after RP should only be considered in a clinical trial [877].

6.2.5.6 Adjuvant treatment in pN1 disease

6.2.5.6.1 Adjuvant androgen ablation alone

The combination of RP and early adjuvant HT in pN+ PCa has been shown to achieve a 10-year CSS rate of 80% and has been shown to significantly improve CSS and OS in prospective RCTs [848, 849]. However, these trials included mostly patients with high-volume nodal disease and multiple adverse tumour characteristics and these findings may not apply to men with less extensive nodal metastases.

6.2.5.6.2 Adjuvant radiotherapy combined with ADT in pN1 disease

In a retrospective multi-centre cohort study, maximal local control with RT to the prostatic fossa appeared to be beneficial in PCa patients with pN1 after RP, treated ‘adjuvantly’ with continuous ADT (within 6 months after surgery irrespective of PSA). The beneficial impact of adjuvant RT on survival in patients with pN1 PCa was highly influenced by tumour characteristics. Men with low-volume nodal disease (< 3 LNs), ISUP grade 2–5 and pT3–4 or R1, as well as men with 3 to 4 positive nodes were more likely to benefit from RT after surgery, while the other subgroups did not [878].

These results were confirmed by a US National Cancer Database analysis based on 5,498 patients [879]. Another US National Cancer Database study including 8,074 pN1 patients reports improved OS after ADT + EBRT (including pelvic LNs) vs. observation and vs. ADT alone in all men with single or multiple adverse pathological features. Men without any adverse pathological features did not benefit from immediate adjuvant therapy [880].

6.4.9 Guidelines for the first-line treatment of metastatic disease

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

Hintergrundinformationen

6.4 Treatment: Metastatic prostate cancer

6.4.3 First-line hormonal treatment

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

6.4.3.1 Non-steroidal anti-androgen monotherapy

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

6.4.4 Combination therapies

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

6.4.4.1 'Complete' androgen blockade

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

6.4.4.2 Androgen deprivation combined with other agents

6.4.4.2.1 Androgen deprivation therapy combined with chemotherapy

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

Based on these data, upfront docetaxel combined with ADT should be considered as a standard in men presenting with metastases at first presentation provided they are fit enough to receive the drug [1070]. Docetaxel is used at the standard dose of 75 mg/sqm combined with steroids as pre-medication. Continuous oral corticosteroid therapy is not mandatory.

In subgroup analyses from GETUG-AFU 15 and CHAARTED the beneficial effect of the addition of docetaxel to ADT is most evident in men with *de novo* metastatic high-volume disease [1046, 1047], while it was in the same range whatever the volume in the *post-hoc* analysis from STAMPEDE [1068]. The effects were less apparent in men who had prior local treatment although the numbers were small and the event rates lower.

A systematic review and meta-analysis which included these 3 trials showed that the addition of docetaxel to standard of care improved survival [1070]. The HR of 0.77 (95% CI: 0.68–0.87, $p < 0.0001$) translates into an absolute improvement in 4-year survival of 9% (95% CI: 5–14). Docetaxel in addition to standard of care also improves failure-free survival, with a HR of 0.64 (0.58–0.70, $p < 0.0001$) translating into a reduction in absolute 4-year failure rates of 16% (95% CI: 12–19).

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

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

All secondary objectives such as PFS, time to radiographic progression, time to pain, or time to chemotherapy were positive and in favour of the combination. [...]

In three large RCTs (ENZAMET, ARCHES and TITAN) the addition of AR antagonists to ADT in men with mHSPC was tested [742, 743, 1073]. In ARCHES the primary endpoint was radiographic progression-free survival (rPFS). Radiographic PFS was significantly improved for the combination of enzalutamide and ADT with a HR of 0.39 (0.3–0.5). Approximately 36% of the patients had low-volume disease; around 25% had prior local therapy and 18%

of the patients had received prior docetaxel. In ENZAMET the primary endpoint was OS. The addition of enzalutamide to ADT improved OS with a HR of 0.67 (0.52-0.86). Approximately half of the patients had concomitant docetaxel; about 40% had prior local therapy and about half of the patients had low-volume disease [743]. In the TITAN trial, ADT plus apalutamide was used and rPFS and OS were co-primary endpoints. Radiographic PFS was significantly improved by the addition of apalutamide with a HR of 0.48 (0.39-0.6); OS at 24 months was improved for the combination with a HR of 0.67 (0.51-0.89). In this trial 16% of patients had prior local therapy, 37% had low-volume disease and 11% received prior docetaxel [742].

In summary, the addition of AR antagonists significantly improves clinical outcomes with no convincing evidence of differences between subgroups. The majority of patients treated had *de novo* metastatic disease and the evidence is most compelling in this situation. In the trials with the AR antagonists, a proportion of patients had metachronous disease (see Table 6.4.5); therefore a combination should also be considered for men progressing after radical local therapy. Lastly, whether the addition of an AR antagonist plus docetaxel adds further OS benefit is currently not observed. Longer follow-up data are needed before a definitive conclusion is possible. At the moment, since toxicity clearly increases, AR antagonists plus docetaxel should not be given outside of clinical trials.

6.4.5 Treatment selection and patient selection

There are no head-to-head data comparing 6 cycles of docetaxel and the long-term use of abiraterone acetate plus prednisone in newly diagnosed mHSPC. However, for a period, patients in STAMPEDE were randomised to either the addition of abiraterone or docetaxel to standard of care. Data from the two experimental arms has been extracted although this was not pre-specified in the protocol and therefore the data were not powered for this comparison. The survival advantage for both drugs appeared similar [1074]. A recent meta-analysis also found no significant OS benefit for either drug [1075]. Limitations of network meta-analyses include variable patient populations with different treatment benefits and follow-up periods. In the STOPCAP systematic review and meta-analysis, abiraterone acetate plus prednisone was found to have the highest probability of being the most effective treatment [1076]. Both modalities have different and agent-specific side effects and require strict monitoring of side effects during treatment. Therefore, the choice will most likely be driven by patient preference, the specific side effects, fitness for docetaxel, availability and cost.

There have been several network meta-analyses of the published data concluding that combination therapy is more efficient than ADT alone, but none of the combination therapies has been clearly proven to be superior over another [1077, 1078]. Life expectancy has to be taken into account when deciding on offering a combination therapy vs. ADT alone. Radiographic PFS is significantly prolonged in all trials for the combination therapies, e.g., from 14.8 months to 33 months in the LATITUDE trial, therefore suggesting that men with a life expectancy below 15 months are not likely to profit clinically from receiving a combination therapy.

6.4.7 Treatment of the primary tumour in newly diagnosed metastatic disease

The first reported trial evaluating prostate RT in men with metastatic castration-sensitive disease was the HORRAD trial. Four hundred and thirty-two patients were randomised to ADT alone or ADT plus IMRT with IGRT to the prostate. Overall survival was not significantly different (HR: 0.9 [0.7-1.14]), median time to PSA progression was significantly improved in the RT arm (HR: 0.78 [0.63-0.97]) [1079]. The STAMPEDE trial evaluated 2,061 men with mCSPC who were randomised to ADT alone vs. ADT plus RT to the prostate. This trial confirmed that RT to the primary tumour did not improve OS in unselected patients [1048]. However, following the results from CHARTED and prior to analysing the data, the original

screening investigations were retrieved and patients categorised as low- or high volume. In the low-volume subgroup (n = 819) there was a significant OS benefit by the addition of prostate RT and it must be highlighted that this benefit was obtained without an increased dose. The doses and template used in STAMPEDE should be considered (55 Gy in 20 daily fractions over 4 weeks or 36 Gy in 6-weekly fractions of 6 Gy or a biological equivalent total dose of 72 Gy). Therefore RT of the prostate only in patients with low-volume metastatic disease should be considered. Of note, only 18% of these patients had additional docetaxel and no patients had additional abiraterone acetate plus prednisone, so no clear recommendation can be made about triple combinations. In addition, it is not clear if these data can be extrapolated to RP as local treatment as results of ongoing trials are awaited.

In a recent systematic review and meta-analysis including the above two RCTs, the authors found that, overall, there was no evidence that the addition of prostate RT to ADT improved survival in unselected patients (HR: 0.92, 95% CI: 0.81-1.04, p = 0.195) [1080]. However, there was a clear difference in the effect of metastatic burden on survival with an absolute improvement of 7% in 3-year survival in men who had four or fewer bone metastases.

6.4.8 Metastasis-directed therapy in M1-patients

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

Kommentar zur Leitlinie

- Der SR von Moris L et al., 2020 [14] mit dem Titel ‚Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review‘ wurde für das EAU Prostate Cancer Guideline Panel und die American Society of Clinical Oncology (ASCO) durchgeführt und wird in der Hintergrundinformation 6.2.4 (treatment for locally advanced Pca) zitiert.

Referenzen aus der Leitlinie

40. James, N.D., et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017. 377: 338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578639>
489. Kumar, S., et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD006019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054269>
709. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871711>
742. Chi, K.N., et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574>
743. Armstrong, A.J., et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2974. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516>
744. Fizazi, K., et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377: 352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607>

801. James, N.D., *et al.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387: 1163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719232>
805. Walsh, P.C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol*, 1997. 158: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302187>
806. Donohue, J.F., *et al.* Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: longterm outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol*, 2006. 176: 991. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890678>
827. Moris, L., *et al.* Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol*, 2020. 77: 614. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146018>
839. Ventimiglia, E., *et al.* A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 294. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200844>
840. Tward, J.D., *et al.* Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. *Pract Radiat Oncol*, 2013. 3: 234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674370>
841. Lin, C.C., *et al.* Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957435>
842. Seisen, T., *et al.* Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol*, 2017. 73: 452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890245>
843. James, N.D., *et al.* Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol*, 2016. 2: 348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606329>
844. Rusthoven, C.G., *et al.* The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88: 1064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661660>
848. Ghavamian, R., *et al.* Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pT_xN₊ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol*, 1999. 161: 1223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081874>
849. Messing, E.M., *et al.* Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750497>
875. Iversen, P., *et al.* Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int*, 2010. 105: 1074. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22129214>
876. Ahlgren, G.M., *et al.* Docetaxel Versus Surveillance After Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. *Eur Urol*, 2018. 73: 870. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395502>
877. Schweizer, M.T., *et al.* Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer*, 2013. 119: 3610. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23943299>
878. Abdollah, F., *et al.* Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 3939. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245445>
879. Abdollah, F., *et al.* Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol*, 2018. 74: 253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720348>
880. Gupta, M., *et al.* Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int*, 2019. 123: 252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626845>
1045. Sweeney, C.J., *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244877>
1046. Kyriakopoulos, C.E., *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1080. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384722>
1047. Gravis, G., *et al.* Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*, 2018. 73: 847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475737>
1048. Parker, C.C., *et al.* Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2018. 392: 2353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464>

1051. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormonereleasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 6: CD009266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979481>
1063. Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 1998. 339: 1036. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761805>
1064. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 2000. 355: 1491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10801170>
1065. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: Cd001526. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796804>
1066. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: longterm follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*, 2009. 115: 3437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536889>
1067. Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306100>
1068. Clarke, N.W., et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*, 2019. 30: 1992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068>
1070. Sathianathen, N.J., et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 10: CD012816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320443>
1071. Rydzewska, L.H.M., et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 84: 88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800492>
1072. Hoyle, A.P., et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447077>
1073. Davis, I.D., et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157964>
1074. Sydes, M.R., et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529169>
1075. Wallis, C.J.D., et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2018. 73: 834 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037513>
1076. Vale, C.L., et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788164>
1077. Marchioni, M., et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689158>
1078. Sathianathen, N.J., et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2020. 77: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679970>
1079. Boeve, L.M.S., et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 410. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266309>
1080. Burdett, S., et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2019. 76: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218>
1081. Ost, P., et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541>
1082. Phillips, R., et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020. 6: 650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577>
1083. Battaglia, A., et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017094>
1084. Connor, M.J., et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891600>

Virgo KS et al., 2021 [23].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

- (1) What are the standard initial treatment options for metastatic noncastrate prostate cancer?
- (2) Are combination therapies such as combined androgen blockade (castration plus a nonsteroidal antiandrogen) better than castration alone for men with noncastrate locally advanced nonmetastatic prostate cancer?
- (3) Does early (immediate) androgen deprivation therapy improve outcomes over deferred therapy for men with noncastrate locally advanced nonmetastatic disease?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

- Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades

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

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

Sonstige methodische Hinweise

- As new information is now available, the current guideline updates and replaces all three prior guidelines.

Empfehlungen

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

Recommendation 1

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

ADT Plus Docetaxel³

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

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

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

Qualifying statements for ADT plus docetaxel

- The strongest evidence of benefit for docetaxel is for those men who were diagnosed with de novo metastatic disease or HVD (defined per CHAARTED7 as four or more bone metastases, one or more of which is outside of the spine or pelvis, and/ or the presence of any visceral disease). The criteria apply independent of the presence or absence of nodal disease.³
- Men with metastatic disease who do not fit into these categories should not be offered docetaxel. The strength of the evidence to support an overall survival (OS) benefit is not compelling for men who do not have de novo metastatic disease and/or who do not meet the HVD criteria.³ Long term survival data from CHAARTED⁹ and a post hoc aggregated analysis of CHAARTED and GETUG-AFU-15 data only showed an OS benefit for men with HVD and de novo metastases. There was no OS benefit for LVD, irrespective of whether the patients had metastases at diagnosis or after failure of prior local therapy.⁹ Clarke et al¹⁰ re-examined OS by disease burden using STAMPEDE data with longer follow-up, but the study was inadequately powered (< 80%) to detect an OS difference by disease burden if in fact one existed.
- As a chemotherapy agent, docetaxel is associated with somewhat greater toxicity than androgen-targeted therapies, such as abiraterone, but the treatment course is relatively short and the costs associated with treatment are generally covered by insurance, hence reducing the financial burden to the patient.

ADT Plus Abiraterone³

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

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

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

ADT Plus Enzalutamide

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

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

Qualifying statement for ADT plus enzalutamide

- Among the subgroup of men with metastatic noncastrate prostate cancer previously treated with docetaxel, it is currently unclear whether similar survival benefits accrue long term when compared with treatment with first-generation antiandrogens plus ADT,

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

ADT Plus Apalutamide

Recommendation 1.9. ADT plus apalutamide should also be offered to men with metastatic noncastrate prostate cancer, including those with de novo metastatic disease or those who have received prior therapy, such as RP or RT for localized disease per TITAN¹⁵ (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 1.95. The recommended regimen for men with metastatic noncastrate prostate cancer is apalutamide (240 mg per day) with ADT (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying statement for ADT plus apalutamide

- Men with metastatic noncastrate prostate cancer previously treated with docetaxel appear to benefit with respect to radiographic progression-free survival (rPFS), but the answer is not yet conclusive. At 22.7 months, ADT plus apalutamide was associated with significantly longer rPFS and OS compared with ADT plus placebo. The effect of ADT plus apalutamide on rPFS was consistently favorable and statistically significant for most subgroups, including disease volume, Gleason score, and metastasis stage (M0/M1) at initial diagnosis, but not previous docetaxel use (favored ADT plus apalutamide but was not statistically significant). It is anticipated that the long-term results will confirm the early findings. Median OS among men previously treated with docetaxel could not yet be estimated. Longer follow-up is needed. Apalutamide was FDA-approved for use in the metastatic noncastrate prostate cancer population as of September 17, 2019. Discussions with patients should include the lack of long-term benefit data for men previously treated with docetaxel and the cost of apalutamide treatment.

CLINICAL QUESTION 2: Are combination therapies such as combined androgen blockade (castration plus a nonsteroidal antiandrogen) better than castration alone for men with noncastrate locally advanced nonmetastatic prostate cancer?

Recommendation 2

Recommendation 2.1. ADT plus abiraterone and prednisolone should be considered for men with noncastrate locally advanced nonmetastatic prostate cancer, rather than castration monotherapy, because of the failure-free survival benefit per STAMPEDE.¹² RT to the primary was mandated in STAMPEDE for patients with newly diagnosed node-negative, nonmetastatic disease and encouraged in patients with newly diagnosed node-positive, nonmetastatic disease. Failure-free survival (time to the earliest of biochemical failure, DP, or death) was significantly improved for patients with nonmetastatic disease treated with ADT plus abiraterone and prednisolone compared with those treated with ADT alone, although ADT plus abiraterone was administered for 2 or less years to men with nonmetastatic disease (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.2. In resource-constrained settings where drugs such as abiraterone may not be available, combined androgen blockade using ADT plus a first-generation antiandrogen, such as flutamide, nilutamide, or bicalutamide, may be offered to men with locally advanced nonmetastatic prostate cancer, rather than castration monotherapy based on recent meta-analyses (Type: evidence-based; Evidence quality: high, benefits outweigh harms; Strength of recommendation: moderate).

Qualifying statement for combination therapies such as combined androgen blockade

- For men with high-risk nonmetastatic prostate cancer progressing after RP or RT or both, it is currently unclear whether enzalutamide (160 mg) plus leuprolide improves metastasis-free survival compared with enzalutamide monotherapy or placebo. Although recruitment is complete for the ongoing phase III EMBARK trial, which is designed to answer this question, results are not yet available. Thus, no recommendation can be made at this time.

CLINICAL QUESTION 3: Does early (immediate) androgen deprivation therapy improve outcomes over deferred therapy for men with noncastrate locally advanced nonmetastatic disease?

Recommendation 3

Recommendation 3.1. Early (immediate) ADT may be offered to men who initially present with noncastrate locally advanced nonmetastatic disease who have not undergone previous local treatment and are unwilling or unable to undergo RT based on evidence in one meta-analysis of a modest, but statistically significant benefit in terms of both OS and cancer-specific survival (CSS) among the larger population of men with locally advanced nonmetastatic disease (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Qualifying statements for early versus deferred ADT

- Discussions with patients regarding early ADT should include the risk of short- and long-term side effects. Deferred ADT is often preferred by patients who desire to avoid, or at least delay, potential ADT side effects. Consideration should be given to restricting deferred ADT to those patients who are asymptomatic.
- No recommendation can be provided at this time for men with PSA relapse after local treatment. Although existing studies suggest a potential OS benefit, additional research is needed as such studies were underpowered.

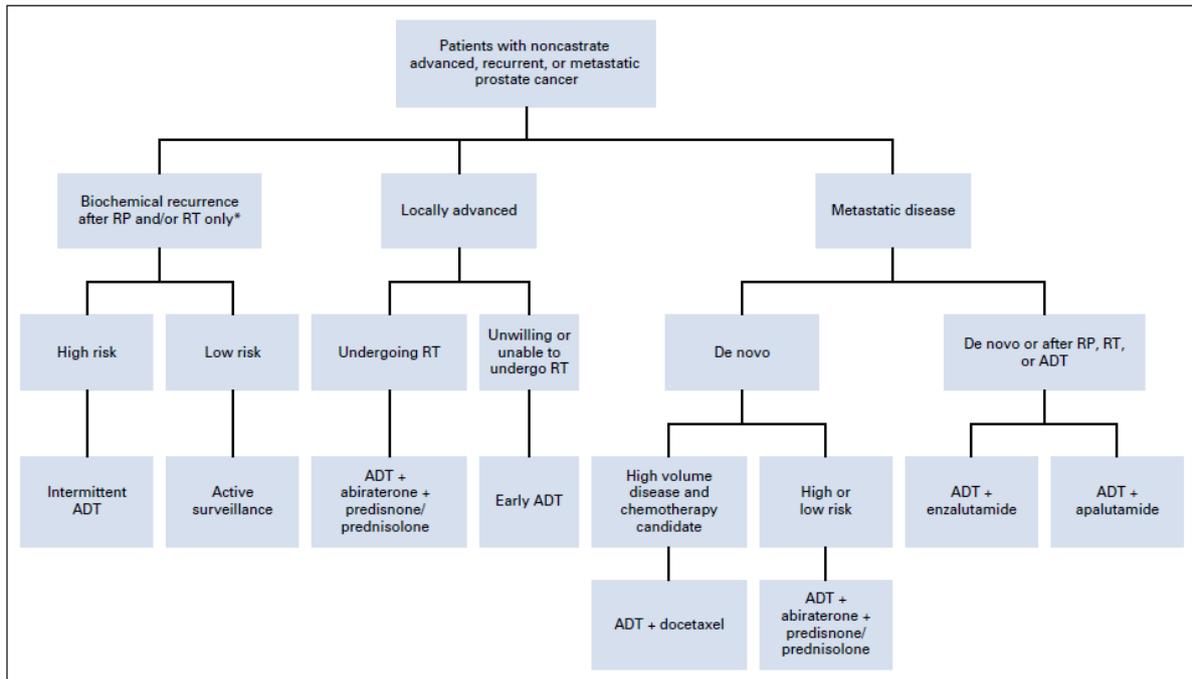


FIG 1. Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer algorithm. ADT, androgen deprivation therapy; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy. *Consult Lowrance et al¹ and Bekelman et al² for further information regarding salvage therapy options after failure of local therapy. ¹Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, Jarrard DF, Kibel AS, Morgan TM, Morgans AK, Oh WK. Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *J Urol*. doi:10.1097/JU.0000000000001375. ²Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, Nguyen PL, Loblaw DA, Tagawa ST, Gillissen S, Morgan TM. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology guideline. *J Clin Oncol* 36:3251-3258, 2018.

Referenzen aus der Leitlinie

1. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al: Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 25:1596-1605, 2007
2. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 22:2927-2941, 2004
3. Morris MJ, Rumble RB, Basch E, et al: Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 36:1521-1539, 2018
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737-746, 2015
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387:1163-1177, 2016
9. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol* 36:1080-1087, 2018
10. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al: Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 30:1992-2003, 2019
11. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 377:352-360, 2017
12. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377:338-351, 2017
13. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 381:121-131, 2019
14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al: ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 37:2974-2986, 2019
15. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 381:13-24, 2019

Lowrance W et al, 2020 [11].

American Urological Association (AUA), American Society for Radiation Oncology (ASTRO), Society of Urologic Oncology (SUO)

Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I

Zielsetzung/Fragestellung

The summary presented herein represents Part I of the two-part series dedicated to Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline discussing prognostic and treatment recommendations for patients with biochemical recurrence without metastatic disease after exhaustion of local treatment options as well as those with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Please refer to Part II for discussion of the management of castrationresistant disease.

The mission of the panel was to develop recommendations that are analysis based or consensus-based, depending on panel processes and available data, for optimal clinical practices in the treatment of advanced prostate cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The systematic review utilized to inform this guideline was conducted by an independent methodological consultant.
- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz -angegeben aber kann nicht geprüft werden;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren angegeben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext identifizierbar – Evidenztabellen nicht hinterlegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – keine Information.

Recherche/Suchzeitraum:

A research librarian conducted searches in Ovid MEDLINE (1998 to January Week 5 2019), Cochrane Central Register of Controlled Trials (through December 2018), and Cochrane Database of Systematic Reviews (2005 through February 6, 2019). An updated search was conducted prior to publication through January 20, 2020. The methodology team supplemented searches of electronic databases with the studies included in the prior AUA review and by reviewing reference lists of relevant articles.

LoE & GoR

- The AUA categorizes body of evidence strength as Grade A, Grade B, or Grade C.2 The AUA nomenclature system explicitly links statement type to body of evidence strength, level of certainty, magnitude of benefit or risk/burdens, and the Panel's judgment regarding the balance between benefits and risks/burdens (table 2).

Table 2. AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burden, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits >Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits = Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits = Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle Expert Opinion	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

Sonstige methodische Hinweise

- In der ungekürzten Leitlinie finden sich zusätzliche Informationen zur Bewertung (z. B. RoB, AMSTAR 2) und zum Entscheidungsprozess (www.auanet.org/guidelines).
- Forty-six studies were carried over from the prior AUA review. Dieser ‚prior review‘ ist leider nicht zitiert worden.

Empfehlungen

Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Treatment

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

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

Hintergrundinformationen

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.²⁶ Castrate levels of testosterone (<50 ng/dL) may be achieved with LHRH analogues, gonadotropin-releasing hormone antagonists or orchiectomy. These treatments are considered equivalent in cancer control, although they have never been compared in large RCTs. Gonadotropin-releasing hormone 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.

Abiraterone Acetate. In the double-blind, placebo-controlled, phase 3 LATITUDE trial,¹⁰ 1,199 patients were randomly assigned to receive either ADT plus abiraterone acetate plus prednisone or ADT plus placebo. After a median follow-up of 30.4 months, 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 0.51-0.76; p <0.001).

In the STAMPEDE trial,²⁷ 1,917 patients were randomized (1:1) to receive ADT alone or ADT plus abiraterone acetate and prednisolone. The median follow-up was 40 months. There were 184 deaths in the abiraterone acetate group compared with 262 in the ADT group (HR=0.63; 95% CI 0.52-0.76; p <0.001).

Apalutamide. In the double-blind, phase 3 TITAN study,²⁸ 525 patients were assigned to receive apalutamide with ADT compared to 527 patients receiving placebo plus ADT. At a median of 22.7 months follow-up, the percentage of patients with radiographic progression-free survival at 24 months was 68.2% in the apalutamide group compared

to 47.5% in the placebo group (HR=0.48; 95% CI 0.39-0.60; $p < 0.001$). OS at 24 months was greater with apalutamide compared to placebo (82.4% versus 73.5%; HR=0.67; 95% CI 0.51-0.89; $p=0.005$).

Enzalutamide. In the open-label, randomized, phase 3

ENZAMET trial,²⁹ 1,125 men were randomized to receive testosterone suppression plus either openlabel enzalutamide or a standard nonsteroidal antiandrogen therapy. 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 0.52-0.86; $p=0.002$). Kaplan-Meier estimates of OS at 3 years were 80% in the enzalutamide group and 72% in the standard care group.

Docetaxel. In the phase 3 CHAARTED study,³⁰ 790 patients with mHSPC were equally randomly assigned to receive either ADT plus docetaxel or ADT alone. At a median follow-up of 53.7 months, the median OS was 57.6 months for the chemohormonal arm versus 47.2 months for ADT alone (HR=0.72; 95% CI 0.59-0.89; $p=0.0018$).

Similarly, in the STAMPEDE trial,⁹ ADT plus docetaxel significantly improved median OS compared with ADT alone. The study randomly assigned 2,962 men 2:1:1:1 to receive SOC defined as hormone therapy for at least 2 years, SOC plus zoledronic acid, SOC plus docetaxel, or SOC with zoledronic acid and docetaxel. Docetaxel was given for six 3-week cycles with prednisolone daily. 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 0.66-0.93; $p=0.006$).

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).

Hintergrundinformationen

Two recent Phase 3 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.¹⁹ Given that this was a secondary analysis and 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. 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,¹⁹ 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)

18. Clinicians should not offer oral androgen pathway directed therapy (e.g., abiraterone acetate plus prednisone, apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide, flutamide, nilutamide) without ADT for patients with mHSPC. (Expert Opinion)

Hintergrundinformationen

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. Further, 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 events³¹

Referenzen aus Leitlinien

9. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387:1163.
10. Fizazi K, Tran N, Fein L et al: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:352.
19. 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.
26. Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293.
27. 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.
28. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13.
29. 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.
30. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al: Chemohormonal therapy in metastatic hormonesensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1080.
31. Kunath F, Grobe HR, Rucker G et al: Nonsteroidal 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.

So AI et al., 2020 [19].

Canadian Urological Association (CUA)

Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer

Zielsetzung/Fragestellung

The Canadian Urologic Oncology Group (CUOG), in collaboration with the Canadian Urological Association (CUA) sought to provide management guidelines to optimize the treatment of mCNPC/mCSPC patients.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: expert panel comprised of urologists, medical oncologists, and radiation oncologists with significant experience managing mCNPC/mCSPC;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche beschrieben, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht dargelegt, nur genannt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt, nur genannt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert - unklar;

Recherche/Suchzeitraum:

- EmBASE and Medline databases
- between January 2000 and August 2019

LoE/ GoR

- WHO modified Oxford Center for Evidence-Based Medicine grading system.

Sonstige methodische Hinweise

- Diese Leitlinie entspricht überwiegend, aber nicht vollständig den Grundanforderungen für eine methodisch hochwertige Leitlinie.

Empfehlungen

Local therapy: Treatment of the primary cancer in mCNPC

- Patients with low-volume metastatic disease burden should be considered for external beam radiation to the prostate (Level of evidence 2, Strong recommendation).

Hintergrundinformationen

Treatment of the primary PC has theoretical benefits, including reducing local side effects that may occur due to disease progression during mCRPC, as well as removing the cancer that could be source of cytokines and growth factors that may induce disease progression. Two recent, randomized trials assessed the impact of external beam radiation therapy (EBRT) in mCNPC.

The HORRAD trial randomized 432 men with mCNPC and PSA >20 ng/mL to receive EBRT of the prostate with ADT or ADT alone. The 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 CHARTED 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; $p < 0.0001$ and metastatic burden, interaction $p = 0.002$; high metastatic burden HR 0.88; 95% CI 0.77–1.01; $p = 0.059$). OS was improved in patients with low metastatic burden at baseline who were allocated EBRT (HR 0.68; 95% CI 0.52–0.90; $p = 0.007$), whereas in patients with a high metastatic burden, there was no impact on OS (HR 1.07; 95% CI 0.90–1.28; $p = 0.420$). Although both trials showed negative impact of EBRT in unselected men in mCNPC, both HORRAD and STAMPEDE reveal the benefits of local therapy in those with low-burden disease. A recent STOPCAP meta-analysis combining data from the trials confirm the benefits of EBRT in men with fewer than five bone metastases.¹⁶ This meta-analysis showed that there was 7% improvement in three-year survival in men with fewer than four bone metastases.

- Radical prostatectomy in mCNPC should only be performed in a clinical trial setting (Expert opinion, Strong recommendation).

Hintergrundinformationen

Currently, there is limited evidence showing the benefit of radical prostatectomy in mCNPC. However, the results from HORRAD and STAMPEDE imply that there may also be certain men with mCNPC that may benefit from surgical extirpation. There are many clinical trials currently assessing this question, including TRoMBONE (Testing radical prostatectomy in men with PC and oligometastases to the bone: a randomized, controlled, feasibility trial),¹⁷ SWOG1802 (Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic PC; <https://www.swog.org/clinical-trials/s1802>), and G-RAMPP/AUO-AP-75/13 (Impact of radical prostatectomy as primary treatment in patients with PC with limited bone metastases).¹⁸ Until the results of these trials clarify the impact of radical prostatectomy in mCNPC and, more importantly, which patients would benefit the most, surgery of the primary is not recommended in patients with metastatic PC.

Systemic therapies: Chemotherapy, abiraterone acetate, enzalutamide, and apalutamide

- Docetaxel (75 mg/m² every three weeks for six cycles) plus ADT is an option for men with mCNPC/mCSPC with good performance status and high-volume metastatic disease, defined as: presence of visceral metastases, or four or more bone lesions with at least one beyond the vertebral bodies and pelvis (Level 1, Strong recommendation).
- Docetaxel plus ADT may also be an option in patients with mCNPC/mCSPC with good performance status with low-volume disease (Level 2, Weak recommendation).
- “High risk” mCNPC/mCSPC patients (defined as at least two of: Gleason score of 8–10, visceral metastases, and three or more bone metastases) with good performance status can also be considered for docetaxel chemotherapy (Level 1, Strong recommendation).

Hintergrundinformationen

[...] Three different, large, randomized trials assessed the impact of introducing docetaxel in mCNPC/mCSPC: CHAARTED, STAMPEDE, and GETUG-AFU 15.^{8,20,21} The CHAARTED trial randomized 790 with mCNPC/mCSPC patients to ADT plus docetaxel (75 mg/m² every three weeks for six cycles) or ADT alone.⁸ Within this trial, 35% (277 patients) had low-volume metastases and 65% (513 patients) had high-volume metastases (high-volume of metastases was defined by the presence of visceral metastases or four or more bone lesions with at least one beyond the vertebral bodies and pelvis). Overall, the median OS was 13.6 months longer with ADT plus docetaxel than with ADT alone (57.6 vs. 44.0 months; HR 0.61; 95% CI 0.47–0.80; $p < 0.001$). Subgroup analysis showed that OS benefits of combination were maintained in the high-volume mCNPC/mCSPC ($n = 513$; HR 0.63; 95% CI 0.50–0.79; $p < 0.001$), whereas

survival benefits were lost in low-volume disease (n=277; HR 1.04; 95% CI 0.70–1.55; p=0.86).²² The GETUG-AFU15 trial randomized 385 mCNPC/ mCSPC patients to receive ADT plus docetaxel or ADT alone.²¹ Although the dosage of docetaxel was the same as in CHAARTED, patients were allowed to receive up to nine cycles compared to the six cycles in CHAARTED. There was no survival difference between the groups (58.9 months in the combined group vs. 54.2 months in the ADT alone group; HR 1.01; 95% CI 0.75–1.36). The differences in the outcomes of the two studies is likely due to the differences in the burden of disease in the two studies. Although 65% of patients in CHAARTED had high-volume metastases, less than 25% of the patients had low-volume disease. An unplanned posthoc analysis of the high-volume cohort of GETUG-AFU¹⁵ showed a non-significant trend toward improved OS in this cohort (39.8 vs. 35.1 months; HR 0.78; 95% CI 0.56–1.09).²³ A recent pooled analysis of both studies confirm the benefit of combined docetaxel and ADT in high-volume disease and lack of benefit on low-volume metastatic burden.²⁴ The third trial to assess the impact of docetaxel in mCNPC/ mCSPC was the docetaxel component of the STAMPEDE trial.²⁰ Unlike the CHAARTED and GETUG-AFU¹⁵ trials, patients with high-risk, non-metastatic PC were included. Eligible patients included: newly diagnosed metastatic, node-positive, or high-risk locally advanced (with high-risk features defined as at least two of: T3/4, Gleason score of 8–10, and PSA \geq 40 ng/mL); or previously treated with radical surgery and/or radiotherapy with high-risk features. Of the 2962 patients randomized, 1817 (61%) men had bony metastases and 592 patients received only ADT and six cycles of docetaxel (75 mg/m² every three weeks for six cycles). The combination of ADT and docetaxel had a survival advantage compared to ADT alone (HR 0.78; 95% CI 0.66–0.93; p=0.006). Although patients were not classified having high- or low-volume metastases, only patients with metastatic disease had evidence of benefit with ADT and docetaxel (HR 0.76; 95% CI 0.62–0.92; p=0.005).

A recent post-hoc, non-prespecified analysis of STAMPEDE was published.²⁵ Metastatic burden was assessable in only 76% of patients for the analysis (830 of 1086 patients) and 362 (44%) had low and 468 (56%) high metastatic burden. Although OS was neither statistically significant in low-burden nor in high-burden disease (HR 0.76; 95% CI 0.54–1.07; p=0.107 vs. HR 0.81; 95% CI 0.64–1.02; p=0.064), the authors found no evidence of heterogeneity of docetaxel effect between metastatic burden subgroups (interaction p=0.827). The authors concluded that upfront docetaxel is considered for mCNPC/mCSPC patients regardless of metastatic burden. This retrospective analysis contradicts the results of CHAARTED, but the authors point out that this may be due to the larger number of de novo mCNPC/mCSPC (n=362) in the low-burden group compared to the low-burden group in the CHAARTED trial (n<160). A recent meta-analysis of CHAARTED, GETUG-AFU¹⁵, and STAMPEDE confirms the benefit of addition of docetaxel to ADT in mCNPC/mCSPC (HR 0.77; 95% CI 0.68–0.87; p<0.0001). The authors of the meta-analysis show that this translates to an absolute improvement in four-year survival of 9%.

- Abiraterone acetate (1000 mg daily) with prednisone (5 mg daily) plus ADT is an option for mCNPC patients with at least two of the three: Gleason score of \geq 8, presence of three or more lesions on bone scan, or presence of measurable visceral metastasis (Level of evidence 1, Strong recommendation).
- Abiraterone acetate (1000 mg daily) with prednisone (5 mg daily) plus ADT may be considered for patients with low volume mCNPC (Level of evidence 3, Weak recommendation).

Hintergrundinformationen

Abiraterone acetate is a prodrug of abiraterone, which is a CYP17A1 inhibitor; CYP17A1 is expressed in and is required for androgen biosynthesis. Abiraterone acetate, when combined with prednisone, was initially shown to improve survival in mCRPC, both prior to and after docetaxel treatment.^{26,27} Two trials, LATITUDE and STAMPEDE, assessed the impact of abiraterone in mCNPC/mCSPC.^{9,28,29} In the LATITUDE trial, 1199 patients were randomly assigned to either the abiraterone acetate (1000 mg) plus prednisone (5 mg) once daily orally. Eligible patients included mCNPC with at least two of three high-risk features (Gleason score of ≥ 8 , presence of three or more lesions on bone scan, or presence of measurable visceral metastasis except lymph node metastasis). Updated OS data with median follow-up of 51.8 months showed that OS was significantly longer in the abiraterone acetate plus prednisone group (median 53.3 months [95% CI 48.2–not reached]) than in the placebo group (median 36.5 months [95% CI 33.5–40.0]), with a HR of 0.66 (95% CI 0.56–0.78; $p < 0.0001$). A post-hoc, exploratory analysis of the impact of disease burden showed that OS was improved only in high-volume disease ($n=487$ in the abiraterone acetate plus prednisone and ADT, and 468 in the ADT only group; HR 0.62; 95% CI 0.52–0.74; $p < 0.0001$); however, only few patients had low-volume disease in this study ($n=110$ in the abiraterone acetate plus prednisone and ADT, and $n=133$ in the ADT only group; HR 0.72; 95% CI 0.47–1.10; $p=0.1242$). In the abiraterone component of the STAMPEDE trial, the efficacy of abiraterone acetate and prednisolone was assessed in men with mCNPC.²⁸ In this study, 1917 mCNPC patients were enrolled with: newly diagnosed and metastatic, node-positive, or high-risk, locally advanced (with at least two of following: cT3 or cT4, a Gleason score of 8–10, or PSA level ≥ 40 ng/mL), or disease that was previously treated with radical surgery or radiotherapy and was now relapsing with high-risk features (PSA >4 ng/mL with a doubling time of <6 months, a PSA level >20 ng/mL, nodal or metastatic relapse). Men were randomized to receive abiraterone acetate (1000 mg daily) plus prednisolone (5 mg) plus ADT or ADT alone; 52% of the patients had metastatic disease, 20% had node-positive or node-indeterminate non-metastatic disease, and 28% had node-negative, nonmetastatic disease; 95% had newly diagnosed disease. In a subgroup analysis, the OS benefit was seen in PC patients with metastatic disease (HR 0.61; 95% CI 0.49–0.75) but not those with non-metastatic, high-risk patients (HR 0.75; 95% CI 0.48–1.18).²⁸ The impact of volume tumor burden was not reported.

In a recent, unplanned, post-hoc analysis of 759 evaluable patients with bone metastases in the above STAMPEDE trial, patients were reclassified using CHAARTED “high- or low-volume” criterion or LATITUDE “high- or low-risk” criterion.³⁰ Men with mCNPC had OS benefit with the addition of abiraterone acetate and prednisone to ADT irrespective of risk stratification for “risk” or “volume.” Using CHAARTED criteria, low-volume HR was 0.66 (95% CI 0.44–0.98) and high-volume HR was 0.54 (95% CI 0.41–0.70); using the LATITUDE criteria, low-risk HR was 0.64 (95% CI 0.42–0.97) and high-risk HR was 0.60 (95% CI 0.46–0.78). Although these results are intriguing, the retrospective nature of the reclassification of risk and tumor volume is a significant limitation and, thus, the results can only be considered hypothesis-generating.

- Enzalutamide (160 mg/day) is a treatment option for mCNPC/mCSPC regardless of volume of disease (Level of evidence 1, Strong recommendation).
- Enzalutamide should not be used in combination (concurrent use) with docetaxel to treat mCNPC/mCSPC (Level of evidence 2, Strong recommendation).
- Enzalutamide may be considered in mCSPC patients previously treated with docetaxel chemotherapy (sequential use) (Level of evidence 1, Weak recommendation).

Hintergrundinformationen

Enzalutamide binds to the androgen receptor (AR) and inhibits the AR nuclear translocation and interaction with DNA. Suppression of the AR with enzalutamide was initially shown to improve survival in docetaxel-naïve or treated mCRPC.^{31,32} Two recent studies assessed the role of enzalutamide in mCNPC: ARCHES and ENZAMET.^{33,34} The ARCHES trial randomized 1150 mCNPC/mCSPC patients to either enzalutamide (160 mg/day) plus ADT or placebo plus ADT. The primary endpoint was radiological progression-free survival (rPFS), defined as the time from randomization to the first objective evidence of radiographic disease progression or death. The combination of enzalutamide plus ADT improved rPFS compared to placebo-ADT (HR 0.39; 95% CI 0.30–0.50; $p=0.001$; median not reached vs. 19.0 months). Due to the immaturity of the study and the median duration of OS, median OS was not reached in either arm and no survival differences were observed between the two arms. Prior docetaxel of up to six cycles was allowed, and 18% (205) men received at least one dose of docetaxel prior to randomization; subgroup analysis showed that rPFS benefit was seen in both chemotherapy-treated and chemotherapy-naïve patients. As well, although 35% (405 patients) of men were low-volume based on CHAARTED criteria, benefit in rPFS with enzalutamide-treated patients was seen regardless of volume of disease.

ENZAMET was an open-label clinical trial that randomized 1125 men with mCNPC/mCSPC to receive ADT and enzalutamide daily (160 mg) or a non-steroidal antiandrogen (NSAA: bicalutamide, nilutamide, or flutamide), with a primary endpoint of OS. There was an OS benefit in the enzalutamide plus ADT arm compared to NSAA (HR 0.67; 95% CI 0.52–0.86; $p=0.002$). Kaplan-Meier estimates of OS at three years were 80% in the enzalutamide group and 72% in the NSAA arm. Unlike ARCHES, concurrent use of docetaxel was allowed and the decision to treat with chemotherapy was at the discretion of the investigator. Use of chemotherapy was well-balanced between the two arms (45% of those receiving enzalutamide and 44% of those receiving a NSAA planned for early docetaxel use). In a subgroup analysis, the benefits of enzalutamide on OS appeared only in the group without planned early docetaxel use (concurrent docetaxel: HR 0.9; 95% CI 0.62–1.31; no concurrent docetaxel: HR 0.8; 95% CI 0.59–1.07). Although the authors state that the study is underpowered and data is too immature to specifically answer whether combination docetaxel and enzalutamide is beneficial in mCNPC/mCSPC, these results demonstrate that this combination should not be used until further evidence is shown for its benefits.

- Apalutamide (240 mg) is a treatment option for men with mCNPC/mCSPC regardless of volume of disease (Level of evidence 1, Strong recommendation).

Hintergrundinformationen

Apalutamide inhibits the AR by preventing its nuclear translocation and DNA binding. The first large, randomized clinical trial assessing apalutamide in mCNPC/mCSPC was the TITAN trial, which randomized 1052 men with mCNPC/ mCSPC (any) to receive apalutamide (240 mg once daily) plus ADT or ADT alone. As well, 10.7% received previous docetaxel therapy and 37.3% had low-volume disease. With a median of 22.7 months of followup, rPFS at 24 months was 68.2% in the apalutamide group and 47.5% in the placebo group (HR 0.48; 95% CI 0.39–0.60; $p<0.001$). Benefit with apalutamide in rPFS was seen regardless of prior chemotherapy use or disease burden. OS at 24 months was also greater with apalutamide than with placebo (82.4% in the apalutamide group vs. 73.5% in the placebo group; HR 0.67; 95% CI 0.51–0.89; $p=0.005$).³⁵ Benefit with apalutamide in OS was seen regardless of disease burden.

Referenzen aus Leitlinien

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>

8. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>
9. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8)
15. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3)
16. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A 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-naïve 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>
20. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line longterm hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
21. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;1:149-58. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0)
22. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase 3 E3805 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-naïve 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-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
27. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
28. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900>
29. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
30. Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in “high-” and “low-risk” metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Eur Urol* 2019;76:719-28. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006>
31. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>
32. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
33. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>
34. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, phase 3 study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;JCO1900799. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>
35. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [15].

NICE

Prostate cancer: diagnosis and management. [B] Evidence review for docetaxel in people with hormone sensitive prostate cancer. NICE guideline NG131. Evidence review

Zielsetzung/Fragestellung

- What is the most clinically- and cost-effective scheduling of docetaxel added to standard treatment for the treatment of hormone-sensitive locally-advanced prostate cancer?
- What is the most clinically- and cost-effective scheduling of docetaxel added to standard treatment for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- transparentes Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Last updated 15 December 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Source searched for this review question: Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR (Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (Wiley), Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE (Wiley), Health Technology Assessment Database – HTA (Wiley), EMBASE (Ovid), MEDLINE (Ovid), MEDLINE In-Process (Ovid), PubMed (NLM)
- The clinical searches were conducted in October 2017

LoE/ GoR

- Keine Angaben
- Anmerkung FBMed: NICE verzichtet in der Regel auf die Auszeichnung der Stärke der Empfehlung, sondern realisiert das über die Formulierung (Wording):
 - must/must not
 - should/should not
 - could/could not
 - For recommendations on interventions that should be used (strong) use direct instructions rather than using the word „should“. Use verbs such as „offer“, „refer“, „advise“, and „discuss“

Sonstige methodische Hinweise

- This review was conducted as part of a larger update of the NICE Prostate Cancer guideline (CG175).
- Quality assessment: RoB und CASP
- GRADE was used to assess the quality of evidence for the selected outcomes as specified in ‘Developing NICE guidelines: the manual (2014)’.

Empfehlungen

1.5 Metastatic prostate cancer

Initial Treatment

1.5.6 Offer docetaxel chemotherapy to people with newly diagnosed metastatic prostate cancer who do not have significant comorbidities as follows:

- start treatment within 12 weeks of starting androgen deprivation therapy **and**
- use six 3-weekly cycles at a dose of 75 mg/m² (with or without daily prednisolone). [2019]

1.5.7 Offer bilateral orchidectomy to all people with metastatic prostate cancer as an alternative to continuous luteinising hormone-releasing hormone agonist therapy. [2008]

1.5.8 Do not offer combined androgen blockade as a first-line treatment for people with metastatic prostate cancer. [2008]

1.5.9 For people with metastatic prostate cancer who are willing to accept the adverse impact on overall survival and gynaecomastia with the aim of retaining sexual function, offer anti-androgen monotherapy with bicalutamide(150 mg). [2008]

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]

Hintergrundinformationen

Hormone-sensitive locally-advanced prostate cancer

Three randomised controlled trials were included in this review for hormone-sensitive high risk prostate cancer. All three unique studies were directly applicable as they matched the protocol. Hormone-sensitive metastatic prostate cancer

Table 2: Docetaxel doses used in the studies

Study	Study arms	Doses
STAMPEDE James 2016 (United Kingdom)	ADT (plus radiotherapy) versus ADT plus docetaxel	75mg/m ² every 3 weeks for 6 cycles with 10mg of prednisone daily and standard premedication before each injection
STAMPEDE James 2016 (United Kingdom) High-risk locally advanced PC	ADT plus zoledronic acid versus ADT plus zoledronic acid plus docetaxel	75mg/m ² of docetaxel every 3 weeks for 6 cycles with 10mg of prednisone daily and standard premedication before each injection 4mg of zoledronic acid every 3-4 weeks for 2 years
GETUG-12 Fizazi 2015 (France) High-risk localised PC	ADT versus ADT plus docetaxel plus estramustine	70mg/m ² of docetaxel every 3 weeks for 4 cycles preceded by 50mg prednisone the day before, 3 doses of 50mg on the day of infusion and two doses of 50mg the day after Estramustine orally for 5 days consecutively, once every 3 weeks starting on day 1 at a dose of 10mg/kg/day. Daily dose of aspirin 300mg. ADT (Goserelin) 10.8mg every 3 months for 3 years
TAX 3501 Schweizer 2014 108 countries including 45 centres in Europe High-risk PC	ADT versus ADT plus docetaxel	75mg/m ² of docetaxel every 3 weeks for 6 cycles (there was no mentioning of steroids use during or after treatment) ADT (leuprolide) 22.5mg every 3 months for 18 months

The reported outcomes where data was extractable were

- Overall survival
- Clinical progression-free survival was described differently in each study:
- Failure-free survival was defined 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)
- Progression-free survival was defined as PSA progression (the first PSA increase to ≥ 0.4 ng/ml, with a confirmatory PSA obtained within 2 weeks of the initially elevated value), radiographic, or histological disease progression after systemic treatment or death from any cause, whichever came first as measured from the time of surgery. Progression free survival was measured from the date of disease progression (TAX 3501 Schweizer et al. 2013)
- Relapse-free survival was defined as biochemical failure (an increase in serum PSA of more than 0.2ng/ml above the nadir, confirmed by another sample), onset of metastases on imaging, proven local relapse, use of salvage treatment and death.
- Prostate cancer-specific survival (GETUG-12 Fizazi et al. 2015)
- All-cause mortality

The sample sizes ranged from 228 to 1,776 participants across the studies

Hormone-sensitive metastatic prostate cancer

Three randomised controlled trials were included in this review. All three unique studies were directly applicable as they adhered to the protocol.

Table 3: Docetaxel doses used in the studies

Study (location)	Study arms (total sample size)	Doses
STAMPEDE James 2016 (United Kingdom)	ADT (plus radiotherapy) versus ADT plus docetaxel	75mg/m ² every 3 weeks for 6 cycles with 10mg of prednisolone daily and standard premedication before each injection
STAMPEDE James 2016 (United Kingdom)	ADT plus zoledronic acid versus ADT plus zoledronic acid plus docetaxel	75mg/m ² of docetaxel every 3 weeks for 6 cycles with 10mg of prednisolone daily and standard premedication before each injection 4mg of zoledronic acid every 3-4 weeks for 2 years
GETUG-15 Gravis 2013 (France)	ADT alone versus ADT plus docetaxel	75mg/m ² of intravenous docetaxel in a 250cm ³ 5% glucose solution in the course of 1h on the first of each 21 day cycle for up to 9 cycles. Premedication with corticosteroid (8mg dexamethasone or equivalent) given orally in the evening before the infusion of docetaxel on the day of docetaxel infusion and on the next day.
CHAARTED Sweeney 2015 (USA)	ADT (luteinizing hormone-releasing hormone agonist or luteinizing hormone-releasing hormone antagonist or surgical castration) versus ADT plus docetaxel	75mg/m ² of docetaxel every 3 weeks for 6 cycles, with 8mg of oral dexamethasone at 12 hours, 3 hours and 1 hour before docetaxel infusion. Daily prednisolone was not required.

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.

Evidence statements

Hormone-sensitive high risk prostate cancer

Moderate-quality evidence from 1 RCT reporting data on 1,190 people with hormone-sensitive locally-advanced prostate cancer could not differentiate overall survival in those receiving docetaxel (combined with either zoledronic acid and standard care or standard care alone) compared to those receiving standard care alone.

Moderate-quality to high-quality evidence from up to 3 RCTs reporting data on up to 1,791 people with hormone-sensitive high risk prostate cancer found clinical progression-free survival was prolonged in those receiving docetaxel compared to standard care alone, at doses of either 75mg/m² administered every 3 weeks for 6 cycles or 70mg/m² administered every 3 weeks for 4 cycles. This improvement was observed in those with high risk disease criterion of either Gleason score less than 8 or clinical stage T3-T4.

Very-low to moderate-quality evidence from up to 2 RCTs reporting data on up to 1,791 people with hormone-sensitive high risk prostate cancer found there was no meaningful difference in the number of people who developed metastases, all-cause mortality and prostate cancer-specific mortality in those receiving docetaxel (combined with either estramustine and androgen deprivation therapy (ADT), zoledronic acid and standard care or standard care alone) compared to standard care alone (defined as either ADT or hormonal therapy or radiotherapy).

[...]

Hormone-sensitive metastatic prostate cancer

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.

[...]

Appendix G – GRADE tables: Hormone-sensitive high risk prostate cancer

Docetaxel (combined with estramustine, zoledronic acid or 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										
1 study STAMPEDE James 2016	RCTs	1190	HR 0.98 (0.69, 1.39)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ¹	Moderate
Clinical progression-free survival– HR <1 favours docetaxel group										
3 studies STAMPEDE James 2016* TAX 3501 Schweizer 2014** GETUG-12 Fizazi 2015***	RCTs	1791	HR 0.67 (0.57, 0.80)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	High
Clinical progression-free survival by dose										
75mg/m² every 3 weeks for a total of 6 cycles - HR <1 favours docetaxel group										
2 studies STAMPED James 2016 TAX 3501 Schweizer 2014	RCTs	1378	HR 0.65 (0.52, 0.81)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	High
70mg/m² every 3 weeks for a total of 4 cycles - HR <1 favours docetaxel group										
1 study GETUG-12 Fizazi 2015	RCTs	413	HR 0.71 (0.54, 0.93)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	High
Clinical progression-free survival by criterion for high risk disease										
Gleason score <8- HR <1 favours docetaxel group										
1 study GETUG-12 Fizazi 2015	RCTs	238	HR 0.54 (0.36, 0.81)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	High
Gleason score >8- HR <1 favours docetaxel group										
1 study GETUG-12 Fizazi 2015	RCTs	175	HR 1.02 (0.68, 1.53)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ¹	Moderate
Clinical stage T1-T2										
1 study GETUG-12 Fizazi 2015	RCTs	134	HR 0.88 (0.52, 1.49)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ¹	Moderate
Clinical stage T3-T4										
1 study GETUG-12 Fizazi 2015	RCTs	244	HR 0.65 (0.46, 0.92)	-	-	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	High
All cause-mortality – RR < 1 favours docetaxel group										
1 study GETUG-12 Fizazi 2015	RCT	413	RR 0.85 (0.59, 1.23)	12 people per 100	10 people per 100 (from 7 fewer to 15 more)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	Moderate
Number of patients who developed metastases – RR < 1 favours docetaxel group										
1 study GETUG-12 Fizazi 2015	RCT	413	RR 0.75 (0.49, 1.15)	10 people per 100	7.5 people per 100 (from 5 fewer to 12 more)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ²	Moderate

1. 95% confidence intervals crosses the line of no effect – downgraded once
2. the 95% confidence interval for the effect size crossed one line of the MID – downgraded once

*Failure-free survival was defined 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

**Progression-free survival was defined as PSA progression (the first PSA increase to ≥ 0.4 ng/ml, with a confirmatory PSA obtained within 2 weeks of the initially elevated value), radiographic, or histological disease progression after systemic treatment or death from any cause, whichever came first as measured from the time of surgery. Progression free survival was measured from the date of disease progression.

***Relapse-free survival was defined as biochemical failure (an increase in serum PSA of more than 0.2ng/ml above the nadir, confirmed by another sample), onset of metastases on imaging, proven local relapse, use of salvage treatment and death.

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
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										

The committee's discussion of the evidence

[...]

The committee agreed that the critical outcomes were overall survival, clinical progression-free survival and adverse events as these had the most impact on the patients. The committee noted that the definition of clinical progression-free survival differed across the studies; however all the studies included biochemical progression (as measured by an increase in prostate-specific antigen [PSA]). The committee raised concerns that this was a laboratory marker, but agreed this was a sufficient marker as an increase in PSA has an impact on the treatment of the patient in practice.

The quality of the evidence

All 6 included studies were at moderate or high risk of bias owing to the lack of blinding of participants and investigators as the studies were open label. The largest study was from the United Kingdom (STAMPEDE (James et al. 2016)). The committee agreed that the evidence presented was representative of current practice and acknowledged that the evidence (especially for high-risk non-metastatic prostate cancer) was likely to become more definitive as more study data becomes available.

The committee was interested in reviewing the evidence for populations with high-risk non-metastatic prostate cancer and those with metastatic prostate cancer. The review question specified high-risk prostate cancer as locally advanced; the committee felt that there was no universal definition of locally advanced or localised prostate cancer. As a result they referred to non-metastatic cancer as just high-risk prostate cancer. The committee agreed to apply the inclusion criteria from studies in non-metastatic disease as the working definition of high-risk prostate cancer for this evidence review.

Three studies (STAMPEDE (James et al. 2016), GETUG-15 (Gravis et al. 2013) and CHARTED (Sweeney et al. 2015)) contributed evidence for the metastatic prostate cancer population group and 3 studies contributed evidence for the high-risk prostate cancer population group (STAMPEDE (James et al. 2016), TAX 3501 (Schweizer et al. 2014) and Getug-12 (Fizazi et al. 2015)). The STAMPEDE trial contributed evidence to both populations.

Despite the relatively small number of studies, the committee appreciated that the studies had large sample sizes ranging from 228 to 1,776 participants.

The GETUG-15 study included the estramustine in the same arm as docetaxel. The committee agreed to not downgrade or exclude this study because it that docetaxel given with estramustine was equivalent to docetaxel given with prednisolone in the other studies. This is reflected by the fact that the results from GETUG study was consistent with the results from the other studies in the meta-analysis.

The committee was also interested in the dose and frequency of docetaxel and whether or not daily prednisolone was used in conjunction with docetaxel. Two of the 3 studies (GETUG-12 (Fizazi et al. 2015) and STAMPEDE (James et al, 2016)) whose population had high-risk prostate cancer included prednisolone as part of their treatment. Only one (STAMPEDE (James et al. 2016)) of the metastatic prostate cancer studies included it.

The doses of docetaxel were similar at 75 mg/m² in all 3 metastatic prostate cancer studies. However the GETUG-AFU15 (Gravis et al. 2013) study delivered docetaxel for up to 9 cycles every week unlike the STAMPEDE (James et al. 2016) and CHARTED (Sweeney et al. 2016) studies which delivered for up to 6 cycles.

The committee acknowledged that, though the studies termed clinical progression-free survival as either failure-free survival (STAMPEDE (James et al. 2016)), relapse-free survival (GETUG-12 (Fizazi 2015)), progression-free survival (TAX 3501 (Schweizer et al. 2013)) and clinical progression (CHARTED (Sweeney et al. 2016) and GETUG-AFU15 (Gravis et al.

2013)), they all included change in prostate-specific antigen in their definitions, among other elements such as death from cancer, distant metastases and proven local relapse.

Overall, when the evidence was assessed using GRADE, the majority of the of it was of moderate to high quality, this was due to precise 95% confidence intervals mean that the studies were not downgraded for imprecision and the objective nature of the outcomes meant that potential sources of bias such as the open-label status of the studies were unlikely to have an impact on the results.

Benefits and harms

Based on the evidence, the benefit of docetaxel for hormone-sensitive metastatic cancer outweighs the harms. The evidence shows that docetaxel can prolong overall survival and clinical progression-free survival in people with newly diagnosed metastatic prostate cancer who are starting long-term hormone therapy (GETUG AFU15 (Gravis et al. 2013), CHAARTED (Sweeney et al. 2016) and STAMPEDE (James et al. 2016)). All 3 studies included androgen deprivation therapy and participants were either hormone naïve or hormone sensitive. The committee interpreted this to mean participants were newly diagnosed with metastatic prostate cancer.

The STAMPEDE (James et al. 2016) trial reported that docetaxel chemotherapy is associated with a number of adverse events including infections, febrile neutropenia, gastrointestinal and respiratory symptoms in people with either metastatic or high risk prostate cancer. Because the evidence showed survival benefit in those with hormone-sensitive metastatic cancer, the committee agreed that the benefits of docetaxel chemotherapy outweighed the harm. As a result the committee made a strong recommendation for clinicians to offer docetaxel to those people with hormone-sensitive metastatic prostate cancer.

In addition, the committee was able to specify dose and frequency of treatment because the evidence showed an improvement in survival in studies which considered 75mg/m² of docetaxel every 3 weeks for 6 cycles (CHAARTED (Sweeney et al. 2016) and STAMPEDE (James et al. 2016)). One study (GETUG-AFU15) which considered a dose of 75mg/m² of docetaxel delivered every 3 weeks for 9 cycles could not detect a difference in survival between the intervention and control group. The committee explained that docetaxel is a highly toxic chemotherapy treatment therefore it is not unexpected that prolonged use is not beneficial.

The committee considered the definition of ‘high-risk’ non-metastatic prostate cancer and agreed that (based on the inclusion criteria of the Stampede and GETUG-12 studies) for the purposes of these recommendations, high-risk disease meant one or more of the following:

- Stage T3/T4 or
- Gleason score 8–10 or
- PSA greater than 40ng/ml

The committee also noted that this definition will be different from the one mentioned in the table on risk stratification for people with localised prostate cancer where high risk localised prostate cancer is defined as

- clinical stage \geq T2c or
- PSA >20ng/ml or
- Gleason score 8-10

This is because, the recommendation made here reflects the exact population included in the studies.

When considering docetaxel in people with newly diagnosed high-risk non-metastatic prostate cancer, the benefits were not as clear as in those diagnosed with metastatic

cancer. The evidence could not detect a difference in overall survival and prostate-specific survival between the intervention and control group. However, the evidence showed that clinical progression-free survival improved in those who received docetaxel compared with those who were on hormone therapy alone. As a result, the committee made a recommendation for clinicians to discuss the benefits and harms of docetaxel chemotherapy with those people who have been diagnosed with high-risk prostate cancer to arrive at a shared decision about docetaxel chemotherapy. The committee emphasised that this should be a joint decision taking into account the person's values and preferences. Based on the evidence from 2 out of the 3 studies (STAMPEDE (James 2016), and TAX 3501 (Schweizer 2014)), the committee recommended that clinicians should use six 3-weekly cycles at a dose of 75mg/m². This dose was shown to prolong clinical progression free-survival in men with high-risk non-metastatic prostate cancer. Similar to the regimen in those with hormone-sensitive metastatic cancer this can be with or without daily prednisolone. Only 1 out of the 3 studies (STAMPEDE (James 2016) used daily prednisolone. Docetaxel chemotherapy was shown to be effective in improving clinical progression-free survival with or without daily prednisolone use.

Referenzen aus der Leitlinie

- Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. (2015) Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology* 16(7), 787-94
- Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. (2013) Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet. Oncology* 14(2), 149-158
- Gravis G, Boher J M, Joly F et al. (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
- James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. (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. *Lancet (London, and England)* 387(10024), 1163-1177
- Schweizer Mt, Huang P, Kattan Mw et al. (2013) Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer* 119(20), 3610-8
- Christopher J Sweeney, M.B, B S, Yu-Hui Chen M.S, M P H, Michael Carducci M.D et al. (2015) Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373(8), 737-746
- Vale C L, Burdett S, Rydzewska L H. M et al. (2016) 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. *The Lancet Oncology* 17(2), 243-256

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2022) am 10.02.2022

#	Suchfrage
1	[mh "prostatic neoplasms"]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.02.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms/therapy[majr] OR prostatic neoplasms/drug therapy[majr] OR prostatic neoplasms/radiotherapy[majr] OR prostatic neoplasms/surgery[majr]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#2 AND #3
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 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

#	Suchfrage
	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 ("2017/02/01"[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 10.02.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[majr]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)

#	Suchfrage
6	((#5) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.02.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

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

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **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.
2. **Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al.** Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(1):115-124.
3. **Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, et al.** Comparison of current systemic combination therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer and selection of candidates for optimal treatment: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:519388.
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. **European Association of Urology (EAU).** Prostate cancer; Update 2021, Version 3 [online]. Arnhem (NED): EAU; 2021. [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
6. **Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, et al.** First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: an updated systematic review with novel findings. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;157:103198.
7. **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.
8. **Kassem L, Shohdy KS, Abdel-Rahman O.** Abiraterone acetate/androgen deprivation therapy combination versus docetaxel/androgen deprivation therapy combination in advanced hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis on safety and efficacy. *Curr Med Res Opin* 2018;34(5):903-910.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinom; Leitlinienreport, Version 6.1 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 11.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Leitlinienreport_6.1.pdf.

10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 6.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 11.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.
11. **Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al.** Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. J Urol 2021;205(1):14-21.
12. **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.
13. **Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E, et al.** Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. BJU Int 2021;[Online ahead of print].
14. **Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al.** Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. Eur Urol 2020;77(5):614-627.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Prostate cancer: diagnosis and management [online]. NG131. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133>.
16. **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.
17. **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.
18. **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>.
19. **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.

20. **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.
 21. **Tan PS, Aguiar P, Jr., Haaland B, Lopes G.** Addition of abiraterone, docetaxel, bisphosphonate, celecoxib or combinations to androgen-deprivation therapy (ADT) for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): a network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(4):516-523.
 22. **Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al.** What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(5):1249-1257.
 23. **Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al.** Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1274-1305.
 24. **Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O.** Comparison of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(3):412-420.
 25. **Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, et al.** Comparative efficacy of combined radiotherapy, systemic therapy, and androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis and systematic review. *Front Oncol* 2020;10:567616.
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Anhang

Staging – Auszug aus dem Leitlinienprogramm Onkologie 2021 [9,10].

Zitat (S. 58): Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [190]. (...) Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Zitat (S. 140): In der aktuellen TNM-Klassifikation (8. Edition) umfasst die T-Kategorie pT3 auch mikroskopische Blasenhalssinfiltrationen (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: TNM-Klassifikation (8. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: www.cancerstaging.org)

T3	Tumor extends through the prostate capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral), including microscopic bladder neck involvement (pT3a).
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles, such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall

Referenz aus der Leitlinie

190. Wittekind, C., Klimpfinger, M. and L.H. Sobin, *TNM : Klassifikation maligner Tumoren*. 8th ed. 2017, Weinheim: Wiley-VCH.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-024

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der pU untersucht folgende spezielle Patientenpopulation:

„Die Patienten zeigten entweder einen PSA-Progress oder klinischen Progress nach lokaler primärer Intervention mit kurativer Intention (z. B. Prostatektomie oder Bestrahlung), waren neu-diagnostiziert mit einem hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom oder hatten ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom, bei dem eine Heilung durch lokale Intervention mit kurativer Intention (z. B. Prostatektomie oder Bestrahlung) unwahrscheinlich war.“

Zusammenfassung

Die Therapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Eine umfassende Darstellung der aktuellen Empfehlungen und des Hintergrunds findet sich in der S3 Leitlinie vom Juli 2021 [1]. Die Androgendeprivationstherapie (ADT) wurde durch unterschiedliche Kombinationen erweitert. Empfohlen werden:

metastasiert (M1), ECOG 0-1, hohe Tumorlast	ADT + Docetaxel
metastasiert, ECOG 0-1, Hochrisiko	ADT + Abirateron (+ Prednison/Prednisolon)
metastasiert, ECOG 0-1, ohne weitere Spezifikation	ADT + Apalutamid
metastasiert, ECOG 0-1, ohne weitere Spezifikation	ADT + Enzalutamid
metastasiert, nicht für Kombinationstherapie geeignet	ADT

Die jeweils neuen Arzneimittel wurden gegen ADT verglichen. Daten zum direkten Vergleich der neuen Kombinationen untereinander liegen bisher nicht vor. Aktuelle Daten zur Triple-Therapie mit ADT +

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom

Abirateron + Docetaxel deuten auf eine weitere Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit hin, sind aber noch nicht als Standard eingeführt.

Standard bei Patienten, bei denen eine Heilung durch lokale Intervention mit kurativer Intention (z. B. Prostatektomie oder Bestrahlung) unwahrscheinlich ist, ist die Androgenprivationstherapie (ADT). Diese Patienten waren in die Zulassungsstudien für die oben aufgeführten Kombinationstherapien zum mHSPC nicht eingeschlossen.

Fragestellung

Bezüglich der Fragestellung ist die Terminologie relevant. Unterschieden wird heute zwischen dem hormonsensitiven (HSPC, alternativ kastrationssensitiv: CSPC) und dem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HRPC). Wir setzen den Begriff „hormonabhängig“ aus der Fragestellung mit „hormonsensitiv“ gleich.

Dadurch ist die Fragestellung sehr weitgefasst. Wir konzentrieren uns deshalb hier auf die Erstlinientherapie. Die Empfehlungen haben sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema (2021-B-223 vom August 2021) nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes [1]. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2020 auf etwa 61.200 geschätzt. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich aufgrund der Einführung der PSA-gestützten Früherkennung und zuletzt vor allem wegen der demographischen Entwicklung an. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant. Die Zahl der Todesfälle nach einer Prostatakrebsdiagnose hingegen steigt – trotz sinkender bzw. seit 2007 konstanter Sterberate – jährlich um durchschnittlich 2,3% an. Dafür ist neben steigenden Überlebensraten (relative 5-Jahres-Überlebensrate 2003: 85,9%, 2012: 93,3%) auch eine Zunahme von Personen im höheren Alter verantwortlich.

Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden.

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie</p>		
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom</p>		
<p>Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonempfindlich. Standard bei Fernmetastasen ist die ADT [1, 3]. Sie wird als systemische Therapie durchgeführt. Grundsätzlich ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom auch der Nutzen einer Lokaltherapie (Operation, Strahlentherapie) zu prüfen. Dies betrifft auch die oligometastatische Situation.</p> <p>In den letzten Jahren hat sich die Überlebenszeit der Patienten durch die Möglichkeiten der kombinierten, hormonablativen Erstlinientherapie mit Docetaxel oder mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) deutlich verbessert. Die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie sind [1]:</p>		
7.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad	Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen.	
A		
Level of Evidence	Literatur: [787-789]	
1+ bis 1-		
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Kontaktdaten		
<p><i>Fachgesellschaften</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie</p>		
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom</p>		
7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Enzalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, high-volume Prostatakarzinom (mHSPC) soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Empfehlungsgrad 0	e. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, low-volume Prostatakarzinom (mHSPC) kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Level of Evidence 1+ bis 1-	Literatur: a. [791,792] b. [793] c. [788,789] d. und e. [787,794,795]	
	Gesamtabstimmung: a. 98 %, b. 92 %, c. 86 %, d. 93 %, e. 95 %	

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom

Die diesen Empfehlungen zugrundeliegenden Daten zur ADT 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 oder GnRH-Antagonisten. Die Kombination mit oralen, nicht-steroidalen Antiandrogenen als maximale Androgenblockade führt gegenüber der hormonablativen Therapie zu einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 2% [5].
- Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit hoher Tumorlast führt die Kombination der ADT mit Docetaxel gegenüber ADT in der Metaanalyse der randomisierten Studien zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Reduktion der Versagensrate nach 4 Jahre um 16%) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,77; Überlebensrate nach 4 Jahren + 9%) [6 - 9]. Die Therapie soll innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen. Dosierung sind 75 mg/m² über 6 Zyklen.
 - o Von der Therapie mit Docetaxel profitierten in den ersten Studienauswertungen vor allem Patienten mit hoher Tumorlast. Diese war in den prospektiven Studien und den Post-Hoc-Analysen definiert als:
 - o viszerale Metastasen oder
 - o ≥ 4 Knochenmetastasen mit ≥ 1 Knochenmetastase außerhalb von Becken und Wirbelsäule.
- Die Daten zu den Patienten mit niedriger Tumorlast sind uneinheitlich. Während diese Gruppe in der CHAARTED- und GETUG-AFU15-Studie keinen signifikanten Lebensvorteil erfährt, besteht in der schweizerisch-britischen STAMPEDE-Studie keine Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Tumolvolumen (Interaktions-p-Wert: 0,827), d.h. die Chemotherapie ist unabhängig von der Tumorlast von Vorteil [10].
- Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,62) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43 – 0,47) konnte auch für die Kombination der hormonablativen Therapie mit Abirateron/Prednison bzw. Prednisolon gegenüber einer alleinigen hormonablativen Therapie

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom</p>
<p>gezeigt werden [11, 12]. Während in der LATITUDE-Studie nur Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom und einem Hochrisiko-Profil (s.u.) eingeschlossen werden konnten, war in der STAMPEDE-Studie eine Behandlung unabhängig von einer lokalen Vortherapie und der Ausdehnung der Metastasierung möglich. Exploratorische Datenanalysen der STAMPEDE-Daten zeigten einen Vorteil für Abirateron / Prednison bzw. Prednisolon unabhängig von der Risikokonstellation und dem Tumolvolumen [13]. Die Zulassung von Abirateron/ Prednison bzw. Prednisolon erfolgte allerdings nur für die Patienten mit einer Hochrisikokonstellation. Die Therapie soll innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen und bis zum Progress fortgeführt werden. Hochrisiko ist in definiert als Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Gleason-Score von ≥ 8;○ ossäre Metastasen○ Vorliegen von messbaren viszeralen Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall) <p>- Auch die Kombination von Androgenrezeptor-Antagonisten mit ADT ist beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom wirksam. Die Kombination aus Apalutamid in Ergänzung zu einer AD wurde in TITAN, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Phase 3 Studie mit insgesamt 1.052 Patienten untersucht [14]. Eingeschlossen wurden Patienten mit dokumentiertem metastasierten, Hormon-sensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die eine vorherige AD von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit AD von bis zu 6 Monaten erhalten haben konnten. Insgesamt zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Kombination mit Apalutamid beim radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) sowie in der Gesamtüberlebenszeit (OS). Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Hautausschläge wurden mit Apalutamid deutlich häufiger beobachtet, die Lebensqualität wurde nicht beeinträchtigt [15].</p> <p>- Die Kombination aus Enzalutamid in Ergänzung zu einer ADT gegenüber einer alleinigen ADT wurde in ARCHES, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Phase 3 Studie mit insgesamt 1.150 Patienten mit pathologisch bestätigtem metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) untersucht [16]. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die eine vorherige AD von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit AD von bis zu 6 Monaten in der Vorbehandlung</p>

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom

erhalten haben konnten. In den aktuellen Auswertungen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Enzalutamid + ADT für den primären Studienendpunkt rPFS. Eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit konnte gezeigt werden. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Verschlechterung der Lebensqualität wurde durch Enzalutamid verzögert [17].

Eine neue Entwicklung ist die sog. Triple-Therapie mit Kombination von ADT/Docetaxel mit einem der „New Hormonal Agents“. In der PEACE-1-Studie führte die Hinzunahme von Abirateron zur signifikanten Verlängerung des radiologischen, progressionsfreien Überlebens (HR 0,50; $p < 0,0001$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,82; $p = 0,030$) [18]. Die Publikation der Daten in einem Peer-Review-Journal liegt noch nicht vor.

Bezüglich des Vorgehens bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom, bei denen eine Heilung durch lokale Intervention mit kurativer Intention (z. B. Prostatektomie oder Bestrahlung) unwahrscheinlich ist, gibt es keine eigene Empfehlung in der S3 Leitlinie. Das Patientenkollektiv ist heterogen. Diese Patienten waren in die Zulassungsstudien für die oben aufgeführten Kombinationstherapien zum mHSPC nicht eingeschlossen. Standard ist die systemische Androgenprivationstherapie (ADT).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, siehe oben

Referenzen

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom

1. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Oktober 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396)

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom

11. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa17029000)
12. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 377:352-360, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1704174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174)
13. Hoyle AP, Ali A, James ND et al.: Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 76:719-728, 2019. DOI: [10.1016/j.eururo.2019.08.006](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006)
14. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381:13-24, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903307](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307)
15. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A et al.: Health-related Quality of Life After Apalutamide Treatment in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (TITAN): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Lancet Oncol* 20:1518-1530, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30620-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30620-5)
16. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide With Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381:121-131, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903835](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835)
17. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al.: ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 37:2974-2986, 2019. [10.1200/JCO.19.00799](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799)
18. Fizazi K, Carles J, Foulon S et al.: A phase 3 trial with a 2x2 factorial design in men with *de novometastatic* castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Overall survival with abiraterone. ESMO Congress 2021. <https://www.esmo.org/newsroom/press-office/new-combination-of-old-drugs-improves-survival-in-patients-with-prostate-cancer>