

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

22. September 2021

**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Enzalutamid

(neues Anwendungsgebiet, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)

veröffentlicht am 1. September 2021

Vorgangsnummer 2021-06-01-D-691

IQWiG Bericht Nr. 1194

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid (Xtandi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

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

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Androgendeprivation, in Kombination mit Docetaxel (+ Prednisolon/Prednison) <u>oder</u> Abirateron (+ Prednisolon/Prednison)	erheblich	Anhaltspunkt	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Therapie des mHSPC hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Die unterschiedlichen Patientenpopulationen der jeweiligen Zulassungsstudien machen indirekte Vergleiche schwierig. Einen einzigen, allgemeingültigen Standard für alle Patienten mit mHSPC gibt es derzeit nicht. Pragmatisch für die ZVT ist eine Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes mit dieser Differenzierung:

für Kombinationstherapie geeignet: ADT + Abirateron, Apalutamid oder Docetaxel (alphabetische Reihenfolge) unter Berücksichtigung u. a. der Zulassungsbedingungen, der Komorbidität und des Patientenwunsches

nicht für Kombinationstherapie geeignet ADT

- Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet zwei Anwendungsgebiete:

A: mHSPC, ohne weitere Spezifikation Vergleich mit ADT + Docetaxel

B: mHSPC, niedrige Tumorlast Vergleich mit ADT

Die vom pU durchgeführten, indirekten Vergleiche sind methodisch komplex und umfassend dokumentiert. Die Ergebnisse entsprechen in der Grundaussage den Analysen der Gesamtzulassungsstudien.

- Basis der frühen Nutzenbewertung sind ENZAMET, eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie und ARCHES, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, jeweils zum Vergleich von Enzalutamid + ADT versus ADT. Die Studien unterscheiden sich im Design, im primären Studienendpunkt und in der Zusammensetzung der Patientenpopulation. In Ergänzung zum Dossier des pU berücksichtigen wir bei ARCHES auch aktuell publizierte Daten zur Gesamtüberlebenszeit.
- Enzalutamid führte in beiden Studien zur Verlängerung der bildgebenden, progressionsfreien Überlebenszeit (HR <0,5) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,66 bzw. 0,67). Die Unterschiede sind bei Patienten mit hoher und mit niedriger Tumorlast signifikant.
- Die Lebensqualität wurde durch die zusätzliche Gabe von Enzalutamid in beiden Studien nicht signifikant beeinflusst.

- In ENZAMET war die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 im Enzalutamid-Arm höher als in der Kontrolle, in ARCHES waren die Raten nicht unterschiedlich.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Enzalutamid gegenüber platinhaltiger Chemotherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Enzalutamid ist eine weitere, hoch wirksame Option für die Erweiterung der endokrinen Therapie beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom. Unklar ist zurzeit, welche Patienten von welchem Arzneimittel am meisten profitieren.

2. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes [1]. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2020 auf etwa 61.200 geschätzt. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich, vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant. Die Zahl der Todesfälle nach einer Prostatakrebsdiagnose hingegen steigt – trotz sinkender bzw. seit 2007 konstanter Sterberate – jährlich um durchschnittlich 2,3% an. Dafür ist neben steigenden Überlebensraten (relative 5-Jahres-Überlebensrate 2003: 85,9%, 2012: 93,3%) auch eine Zunahme von Personen im höheren Alter verantwortlich.

Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden. Als maximale Androgendeprivation / Androgenblockade wird die Kombination von LHRH-Analoga/GnRH-Blocker mit einem Antiandrogen (Bicalutamid, Flutamid) bezeichnet.

3. Stand des Wissens

Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonempfindlich. Standard bei Fernmetastasen ist die hormonablative Therapie [2, 3]. Sie wird bei den meisten Patienten als systemische Therapie durchgeführt. Alternative ist die Orchiektomie. In den letzten Jahren hat sich die Überlebenszeit der Patienten durch die Möglichkeiten der kombinierten, hormonablativen Erstlinientherapie mit Docetaxel, mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) und mit Apalutamid deutlich verbessert. Die Daten zur hormonablativen Therapie und zur Kombinationstherapie können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Die frühe Einleitung einer hormonablativen Therapie führt gegenüber einer verzögerten Therapie in einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien wahrscheinlich zu einer Verlängerung der krankheitsspezifischen und der Gesamtüberlebenszeit [4]. Sie reduziert das Risiko von ossären Metastasen.
- Medikamente der ersten Wahl sind GnRH Agonisten, GnRH-Antagonisten oder die komplette Androgenblockade. Die Kombination mit oralen, nicht-steroidalen Antiandrogenen als maximale Androgenblockade führt gegenüber der hormonablativen Therapie zu einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 2% [5].
- Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand führt die Kombination der hormonablativen Therapie mit Docetaxel gegenüber hormonablativer Therapie in der Metaanalyse der randomisierten Studien zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Reduktion der Versagensrate nach 4 Jahre um 16%) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,77; Überlebensrate nach 4 Jahren + 9%) [6 - 9]. Die Therapie soll innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen. Dosierung sind 75 mg/m² über 6 Zyklen.

Von der Therapie mit Docetaxel profitierten in den ersten Studienauswertungen vor allem Patienten mit hoher Tumorlast. Diese war in den prospektiven Studien und den Post-Hoc-Analysen definiert als:

- viszerale Metastasen oder
- ≥ 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].

Die vorliegenden Daten haben zur Aufnahme von Docetaxel beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom in die Arzneimittelrichtlinie zur Off-Label-Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel durch den G-BA geführt.

- Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,62) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43 – 0,47) konnte auch für die Kombination der hormonablativen Therapie mit Abirateron/Prednison bzw. Prednisolon gegenüber einer alleinigen hormonablativen Therapie gezeigt werden [11, 12]. Während in der LATITUDE-Studie nur Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom und einem Hochrisiko-Profil (s.u.) eingeschlossen werden konnten, war in der STAMPEDE-Studie eine Behandlung unabhängig von einer lokalen Vortherapie und der Ausdehnung der Metastasierung möglich. Exploratorische Datenanalysen der STAMPEDE-Daten zeigten einen Vorteil für Abirateron / Prednison bzw. Prednisolon unabhängig von der Risikokonstellation und dem 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:
 - Gleason-Score von ≥ 8 ;
 - ossäre Metastasen ≥ 3
 - Vorliegen von messbaren viszeralen Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall)
- Die Wirksamkeit des Androgenrezeptor-Antagonisten Apalutamid wurde in der Studie TITAN getestet. Apalutamid führte zu einer Verlängerung des radiologischen, progressionsfreien Überlebens (HR 0,48) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,67). Der Unterschied zugunsten von Apalutamid war sowohl bei Patienten mit hoher als auch mit niedriger Tumorlast signifikant [14]. In der frühen Nutzenbewertung wurde ein „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt. Die Lebensqualität wurde durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid nicht beeinträchtigt, auch die Rate schwerer Nebenwirkungen nicht gesteigert.

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

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

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLR ⁴ (HR ⁴)
Metaanalyse Vale, 2016 [5]	hormonsensitiv, M1	ADT	Docetaxel	2992	0,64 ⁷ p < 0,0001	0,77 p < 0,0001

STAMPEDE James, 2017 [12]	hormonsensitiv, M1	ADT⁵	Abirateron	1002	0,43⁷ p < 0,001	n.v.⁸ vs n.e.⁹ 0,61 p < 0,0001
LATITUDE Fizazi, 2017 [13]	hormonsensitiv, M1	ADT + Placebo	Abirateron	1199	14,8 vs 33¹⁰ 0,47 p < 0,001	34,7 vs n.e.⁸ 0,62 p < 0,0001
TITAN Chi, 2019 [15]	hormonsensitiv, M1	ADT + Placebo	Apalutamid	1052	22,1 vs n.e.¹⁰ 0,48 p < 0,0001	73,5 vs 82,4¹¹ 0,67 p = 0,005
ENZAMET Davis, 2019 [16]	hormonsensitiv, M1 ± Docetaxel	ADT	Enzalutamid	1125	41 vs 68^{10,11} 0,40 p < 0,001	72 vs 80¹¹ 0,67 p = 0,002
ARCHES Armstrong, 2019 [17, 18], Dossier	hormonsensitiv, M1	ADT + Placebo	Enzalutamid	1150	19 vs n.e.⁸ 0,39 p < 0,001	57,0 vs 70,6¹² 0,66 p < 0,0001

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ – Überleben ohne Therapieversagen; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁸ n.v. – nicht verfügbar, ⁹ n.e. nicht erreicht; ¹⁰ radiologisches progressionsfreies Überleben; ¹¹ nach 3 Jahren, Rate in %; ¹² nach 4 Jahren, Rate in %;

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

4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die Androgendepression in Kombination mit Docetaxel (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1)) oder in Kombination mit Abirateron (nur für Hoch-Risiko-Patienten) festgelegt. Nach der Zulassung von Apalutamid entspricht dieser Vergleich nicht mehr dem Stand des Wissens und den aktuellen Empfehlungen:

mHSPC, ECOG 0-1, hohe Tumorlast	ADT + Docetaxel
mHSPC, ECOG 0-1, Hochrisiko	ADT + Abirateron
mHSPC, ECOG 0-1, ohne weitere Spezifikation	ADT + Apalutamid
mHSPC, ECOG 0-1, ohne weitere Spezifikation	ADT + Enzalutamid
mHSPC, nicht für Kombinationstherapie geeignet	ADT

In der Versorgung wird eine Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung u. a. der Zulassungsbedingungen, der Komorbidität und des Patientenwunsches durchgeführt.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die Studien ENZAMET und ARCHES.

ENZAMET ist eine internationale, randomisierte, offene Phase III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Aufteilung der Patienten nach der Tumorlast ist:

Hohe Tumorlast	52,3%
Niedrige Tumorlast	47,7%
Docetaxel-Vortherapie	15,8%

In ENZAMET konnte gleichzeitig eine Therapie mit Docetaxel durchgeführt werden. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Enzalutamid-Arms. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16].

ARCHES ist eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Primärer Endpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS). Die Aufteilung der Patienten nach der Tumorlast ist:

ARCHES ist eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Primärer Endpunkt war das radiologische, progressionsfreie Überleben. Die Aufteilung der Patienten nach der Tumorlast ist:

Hohe Tumorlast	61,7%
Niedrige Tumorlast	38,3%
Docetaxel Vortherapie	17,8%

Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [16-18].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Enzalutamid führte in ENZAMET zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,67 und einem p-Wert von 0,002. Die absoluten Unterschiede sind noch nicht berechenbar, der Median war in beiden Studienarm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Die Anzahl der Ereignisse lag zum Datenschnitt unter 25%.

In ARCHES war die Gesamtüberlebenszeit nur sekundärer Studienendpunkt. In der initialen Analyse war die Ereignisrate zu gering für eine Auswertung. Die aktuell publizierten Daten zeigen eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,66). Der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Enzalutamid-Arm noch nicht erreicht [18].

In der Subgruppenanalyse war der Unterschied sowohl bei Patienten mit hoher als auch mit niedriger Tumorlast signifikant.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

In ENZAMET war das bildgebende, progressionsfreie Überleben sekundärer Endpunkt, in ARCHES war es primärer Studienendpunkt. Das bildgebende progressionsfreie Überleben ist unter Enzalutamid in beiden Studien signifikant gegenüber der Kontrolle verlängert, HR 0,48 bzw. 0,39.

Auch die Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Enzalutamid in beiden Studien signifikant verlängert, HR 0,39 bzw. 0,19.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden in den beiden Studien mittels unterschiedlicher Instrumente erhoben. Dazu gehörten (alphabetische Reihenfolge): BPI-SF (Schmerz), EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-C30/PR25, EQ-5D VAS und FACT-P.

In der Gesamtheit zeigten sich keine durchgehenden Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Die anfänglich durchgehend hohe Lebensqualität wurde über die Laufzeit der Studie erhalten.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In ENZAMET lag die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei **56%** im Enzalutamid-Arm versus **42%** im Kontroll-Arm. In ARCHES lag diese Rate bei **24,3%** im Enzalutamid-Arm versus **25,6%** im Kontroll-Arm. Die Nebenwirkungen entsprechen dem bisherigen Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid, die Rate schwerer Nebenwirkungen in ENZAMET war deutlich höher bei Patienten, die vorher Docetaxel erhalten hatten bzw. parallel erhalten konnten [16].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie wird übernommen. Aus methodischen Gründen werden aus dem Dossier des pU nur die Studien ARCHES und STAMPEDE zur Bewertung von Enzalutamid + ADT herangezogen. Dadurch bleiben viele Daten unberücksichtigt, die sowohl im Zulassungsprozess als auch in Leitlinien ausgewertet werden.

Die Erstellung des Berichtes erfolgte ohne externe Sachverständige und ohne Patientenbeteiligung.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Enzalutamid anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [19, 20].

ESMO-MCBS v1.1 für Enzalutamid: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Während früher die Androgendeprivation (ggf. als maximale Androgenblockade) Standardtherapie war, wird seit 2016 die Chemohormontherapie mit Docetaxel aufgrund einer nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit empfohlen [2]. Als weitere Therapieoption hat es Abirateron in kurzer Zeit von einem Arzneimittel für das kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Versagen von Docetaxel zu einem Arzneimittel für die Erstlinientherapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms geschafft.

Diese Therapieoptionen werden jetzt durch die Androgenrezeptor-Inhibitoren erweitert. Zugelassen sind Apalutamid und Enzalutamid.

Leider sind die Zulassungsstudien sehr unterschiedlich in Bezug auf relevante Faktoren wie Studiendesign, Patientenpopulation, Vortherapie u. a. Das zeigt sich exemplarisch im aktuellen Dossier für Enzalutamid, bei dem auch die (erfreulicherweise) zwei Zulassungsstudien die gleiche Unterschiedlichkeit aufweisen.

Einheitliches Ergebnis ist die sehr deutliche Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit sowohl in der Bildgebung als auch in der laborchemischen PSA-Bestimmung. Da auch Subgruppen mit unterschiedlicher Tumorlast von Enzalutamid profitieren, erscheint uns die statische Trennung in Patienten

mit hoher und niedriger Tumorlast nicht angemessen. Analog zu anderen Tumorerkrankungen sind auch beim Prostatakarzinom biologische und klinische Faktoren der Tumorprogression wahrscheinlich relevanter für die Prognose und für das Therapieansprechen als eine artefizielle Schwellendefinition von niedriger und hoher Tumorlast [21].

Die jetzt vorliegenden Daten zur Gesamtüberlebenszeit zeigen in ARCHES eine identische Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit wie in ENZAMET. Damit ist eine inhaltliche Lücke des Dossiers für dieses Verfahren der Nutzenbewertung gefüllt.

Enzalutamid ist in den verschiedenen Risikogruppen wirksam, und wegen des günstigen Nebenwirkungsspektrums auch bei Patienten mit Komorbidität einsetzbar.

Enzalutamid ist eine weitere Option für die Erweiterung der endokrinen Therapie beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Juli 2021. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
3. Arzneimittel – frühe Nutzenbewertung, 2020. <https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines>
4. Kunath F, Jensen K, Pinart M et al.: Early Versus Deferred Standard Androgen Suppression Therapy for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Cochrane Database Syst Rev 6:CD003506, 2019. DOI: [10.1002/14651858.CD003506.pub2](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)
11. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16_AM-RL-VI_Docetaxel-PCA.pdf
12. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 377:338-351, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa17029000](https://doi.org/10.1056/NEJMoa17029000)

13. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 377:352-360, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1704174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174)
14. Hoyle AP, Ali A, James ND et al.: Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 76:719-728, 2019. DOI: [10.1016/j.eururo.2019.08.006](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006)
15. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381:13-24, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903307](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307)
16. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide With Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381:121-131, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903835](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. Armstrong AJ et al.: Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). ESMO Annual Meeting, LBA25, 2021.
19. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
20. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
21. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ et al.: Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. *J Urol* 205:1361-1371, 2021. DOI: [10.1097/JU.0000000000001568](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001568)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) und Prof. Dr. Axel Heidenreich (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Urologie, Köln) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Mitglied des Vorstands

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand