

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2013-09-01-D-073 Enzalutamid**

Stand: Juli 2012

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

### Enzalutamid

**Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, die eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.**

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Zytostatika:</b> Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin, Cisplatin</li> <li>▪ <b>Anti-Androgene:</b> Abirateron</li> </ul> <p>Weitere anti-androgene Wirkstoffe (Androgen-Antagonisten und LHRH-Agonisten), deren Zulassung nicht explizit die kastrationsresistente bzw. hormonrefraktäre Situation umfasst, sind nicht berücksichtigt.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p><i>nicht angezeigt</i></p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p><b>Abirateron</b>                  Patientengruppe Best-Supportive-Care: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen                  Patientengruppe Docetaxel-Retherapie: Zusatznutzen gilt als nicht belegt.                  [Beschluss vom 29.3.2012]</p> <p><b>Cabazitaxel</b>                  Patientengruppe Best-Supportive-Care: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen                  Patientengruppe Docetaxel-Retherapie: Zusatznutzen gilt als nicht belegt.                  [Beschluss vom 29.3.2012]</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>⇒ <i>siehe Recherche und Synopse der Evidenz der Abteilung FB-Med</i></p>
<p>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p>	<p>⇒ <i>Evaluation bei Bedarf</i></p>
<p>[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p>	<p>⇒ <i>Evaluation bei Bedarf</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid Xtandi®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, die eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben.
<b>Anti-Androgene:</b>	
Abirateron L02BX03 Zytiga®	ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.
<b>Zytostatika:</b>	
Cabazitaxel L01CDXX Jevtana®	JEVTANA ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	TAXOTERE ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt.
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist.
Estramustin L01XX11 Estracyt®	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms.
Cisplatin L01XA01 Cisplatin HEXAL® PI	Palliative Polychemotherapie bei hormonrefraktären Prostatakarzinomen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten, relevanten Einzelstudien und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom“ durchgeführt (Recherche am 12.07.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherchen zu den Wirkstoffen Cabazitaxel/Abirateronacetat (Stand August 2011, Suchzeitraum 2005-2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Update-Recherche ergab 70 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Insgesamt ergab dies 11 Quellen, die zusätzlich in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Erstlinientherapie	
Cochrane Reviews/HTAs/system. Reviews	
Quelle	Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin
Cochrane Review: Shelley M et al. (2008)	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> zwischen 1966-2006 nach RCTs/quasi RCTs ⇒ 47 RCTs wurden eingeschlossen (9 Studien n≤50 Gesamtanzahl an Patienten, 11 Studien n=51-100, 27 Studien n&gt;100)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Population:</b> Patients with advanced prostate cancer refractory to hormone therapy (HRPC). The definition of hormone refractory may vary between trials, but in general patients that have one of the following: progressive measurable disease; at least one new lesion on bone scan; or biochemical progression as measured by serum PSA during castrate levels of testosterone will be considered hormone refractory. Symptomatic and asymptomatic patients will be included as well as trials including patients receiving prior chemotherapy. Chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer, or patients that have not received hormone therapy and therefore may be androgen dependent, will be the subject of a separate review.</li> <li>• <b>Intervention:</b> Estramustin, Mitoxantron, Docetaxel (nicht zugelassene Substanzen: 5-Fluorouracil (5-FU), Vinorelbin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Paclitaxel, Cisplatin)</li> <li>• <b>Primäre Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, Krankheitspezifisches Überleben, PSA Response, Zeit bis Progression ⇒ Primärer Review-Endpunkt: Gesamtüberleben</li> <li>• <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Schmerzlinderung, behandlungsinduzierte Toxizität, Lebensqualität</li> </ul> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt Gesamtüberleben:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Docetaxel vs. Docetaxel+Thalidomid (Phase II, n=25 vs. 50): durchschnittliche Überlebenszeit von 14,7 Monaten und 28,9 Monaten (Kombinationstherapie), n.s., p=0,05.</li> <li>○ Docetaxel+Prednison(+Estramustin) vs. Mitoxantron+Prednison: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Drei Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Docetaxel+Prednison (Ø Median: 18,2; p&lt;0,005). Dabei war nur die dreiwöchige Therapieform mit Docetaxel stat. signifikant Überlegen, nicht aber die wöchentliche Gabe von Docetaxel (3xwöchentlich: HR (Tod): 0,76; KI: 0,62-0,94; p=0,009 vs. wöchentlich: HR: 0,91; KI: 0,75-1,11; p = 0,36).</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estramustin (als Single Therapie oder in Kombination): keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber der verschiedenen Vergleichstherapien (Median: Estramustin: 5-23,5 Monate vs. Vergleichstherapien: 5-18 Monate). Estramustin+Paclitaxel vs. Paclitaxel: als einzige Therapieform ein leicht stat. signifikantes Ergebnis (Phase-II-Studie, n=79 vs. 84; p=0,0049).</li> <li>o Andere Chemotherapien: Mitoxantron, (5-FU, Doxorubicin, Vinorelbin, Cyclophosphamid) zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Vergleichstherapien hinsichtlich Gesamtüberleben (Ø Median Gesamtüberleben (Monate): 15,8 (Mitoxantron), 8,3 (Cyclophosphamid), 8,3 (5-FU), 10,1 (Doxorubicin))</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schmerzlinderung:</b> in 17 Studien nicht getestet und in 15 Studien nur als Kombinationsendpunkte (Kommentar der Autoren: Unterschiede in Definition von Schmerz, rekrutierten Patienten oder Studiendesign. Daher kein Vergleich möglich): <ul style="list-style-type: none"> <li>o 5-FU, Estramustin+Etoposid, Estramustin und Epirubicin (als Singletherapien) ⇒ 62%-76% Schmerzlinderung</li> <li>o Hydroxyurea, Cyclophosphamid, Methotrexat und Cisplatin, Estramustin+Prednison, Prednison (Single), Docetaxel +Estramustin+Prednison, Estramustin (Single) ⇒ 22%-40% Schmerzlinderung</li> </ul> </li> <li>• <b>Lebensqualität:</b> (4 von 47 eingeschlossenen Studien waren designed, um Lebensqualität zu messen): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Mitoxantron+Prednison vs. Prednison (Single) (Tannock et al., 1996): Mitoxantron + Prednison zeigte eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Prednison allein in „overall well being“ (29% versus 12%, P= 0.01, gemessen mit “Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument“ und zwei “EORTC assessment protocols“).</li> <li>o Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison: stat. signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei der dreiwöchigen Gabe gegenüber Mitoxantron + Prednison (22% versus 13%, P = 0.009; gemessen mit “FACT-P questionnaire“), trotz erhöhter Toxizität von Docetaxel.</li> </ul> </li> <li>• <b>Behandlungsinduzierte Toxizität:</b> keine direkten Vergleichszahlen zwischen Substanzen aus Head-to-Head-Studien. In allen Studien waren Nebenwirkungen (z.B.: Myelosuppression, Kardiotoxizität, Alopezie) vertreten.</li> </ul> <p><b>Anmerkungen der Autoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur zwei Studien vergleichen dieselbe Intervention, keine Meta-Analyse möglich, Review beschränkt auf eine quantitative Beschreibung der Studien.</li> <li>• Variabilität der Studienqualität: Gesamtüberleben nicht bei allen Studien als primärer Endpunkt. Gründe: viele Studien sind Phase-II-Studien, Follow-up-Zeit unzureichend oder nicht genügend Daten vorhanden</li> <li>• In älteren Studien schlechte "Response-Kriterien": objektives Ansprechen vs. PSA-Ansprechen</li> <li>• Viele Studien mit geringer Patientenzahl (n); Methodik zur Randomisierung in vielen Studien nicht erläutert; Verblindung nicht immer möglich (Unterschiede in Ablauf der Vergleichsarme)</li> <li>• Noch allgemeine Unklarheit ob PSA-Response unter Chemotherapie als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben herangezogen werden kann.</li> </ul>
NICE technology appraisal guidance	<p><b>Docetaxel vs Mitoxantron (TAX327 Studie):</b> Docetaxel plus prednisone or prednisolone was compared with mitoxantrone plus prednisone or prednisolone (Lit: Tannock et al. 2004 und Berthold 2008): Open-label, phase III RCT, enrolled 1006 men with metastatic prostate cancer with</p>

(Stand 2009)

disease progression during hormonal therapy. The men were randomized to three chemotherapy arms, all of which received prednisone or prednisolone 5 mg orally twice daily: docetaxel at 75 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks (335 patients); docetaxel at 30 mg/m<sup>2</sup> administered weekly for the first 5 weeks in a 6-week cycle (334 patients); and mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks (337 patients). Median length of follow-up was 21 months; high level of crossover between groups; 27% of patients randomized to the 3-weekly docetaxel group received mitoxantrone and 20% of patients randomized to the mitoxantrone group received docetaxel.

#### **Hauptergebnisse:**

##### **Overall survival (primary end point):**

- Statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. Median survival 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group vs. 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. No statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group (hazard ratio 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11)).

##### **Quality of life:**

- Statistically significant benefit for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45, p = 0.009) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56, p= 0.005) for the weekly docetaxel group.

##### **Pain response:**

- Statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group (35% [54/153] response; 95% CI 27 to 43%) compared with the mitoxantrone group (22% [35/157] response, 95% CI 16 to 29%), giving a relative risk of 1.58 (95% CI 1.1 to 2.27).

##### **Adverse events grade 3 or 4:**

- Higher proportion was reported for 3-weekly docetaxel (45.8%) than in the mitoxantrone group (34.6%). Adverse events were measured using the Common Toxicity Criteria of the US National Cancer Institute, reported for all 997 patients who received planned treatment.

##### **Docetaxel vs andere Komparatoren:**

(außer Mitoxantron+Corticosteroid), z.B. weitere Chemotherapie-Regimen oder Best Supportive Care:

- Docetaxel + corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone:  
nur indirekter Vergleich: hazard ratio for death 0.752 (95% CI 0.567 to 0.999).<sup>1</sup>
- Docetaxel in combination with estramustine ± prednisone, 2 RCTs:
  - Docetaxel + estramustine versus mitoxantrone + prednisone:  
Statistically significant benefit in overall survival for docetaxel + estramustine (HR 0.80; 95% CI 0.67-0.97), Median survival 17.5 Mo vs. 15.6 Monate (p=0.02). (Petrylak 2004)
  - Two different regimens of docetaxel + prednisone + estramustine versus mitoxantrone + prednisone: non-statistically significant reduction in death in the docetaxel groups. Non-statistically significant longer median survival in the docetaxel groups.<sup>2</sup>

##### **Erläuterungen:**

<sup>1</sup> **Docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone:** Meta-analyse von 3 RCTs comparing mitoxantrone plus a

	<p>corticosteroid with corticosteroid alone. Although various health outcomes other than mortality were measured in those studies (including health-related quality of life and pain response in two of them), the only outcome suitable for the pooling of results was overall survival. The pooled estimate of the hazard ratio for death for mitoxantrone plus corticosteroid versus corticosteroid was 0.99 (95% CI 0.82 to 1.20). This was then compared indirectly, using appropriate statistical analysis, with that from the TAX327 study, giving an indirect hazard ratio for death for docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone (prednisone, prednisolone or hydrocortisone), of 0.752 (95% CI 0.567 to 0.999). The Assessment Report notes that results of the adjusted indirect comparison should be interpreted with caution because the underlying trials differed in patient population and methodology.</p> <p><sup>2</sup> <b>Docetaxel vs andere Komparatoren</b> (außer Mitoxantron+Corticosteroid), z.B. weitere Chemotherapie-Regimen oder Best Supportive Care: Two other RCTs that investigated the effects of docetaxel in combination with estramustine in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer were submitted in support of the efficacy of docetaxel and included in the Assessment Report. SWOG 9916 compared docetaxel plus estramustine versus mitoxantrone plus prednisone. A statistically significant benefit, in terms of overall survival, was observed for the docetaxel plus estramustine group compared with the mitoxantrone plus prednisone group, with a hazard ratio for death of 0.80 (95% CI 0.67 to 0.97). Oudard and coworkers investigated two different regimens of docetaxel plus prednisone plus estramustine versus mitoxantrone plus prednisone. There was a non-statistically significant reduction in the relative risk of death for patients in the docetaxel groups. The median survival was longer in the docetaxel groups than in the mitoxantrone group, but the difference was not statistically significant.</p>
<p>Systematischer Review: Winquist et al. (2006)</p>	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> zwischen 1966-2004 nach RCTs; Meta-Analysen von RCTs (first-line non-hormonal systemic therapy). Review basiert auf 27 Studien)</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Docetaxel</b> (basierend auf 2 großen RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison</b> (Studie Tannock et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel+Prednison (3x wöchentlich). Median survival: 18, 9 vs. 16, 5 Monate; HR=0, 76; KI: 0, 62-0, 94; two-sided p-value: 0,009. Keine stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel in der wöchentlichen Gabe gegenüber Mitoxantron+ Prednison.</li> <li>○ <u>Pain response</u>: Stat. signifikanter Unterschied zugunsten Docetaxel+Prednison dreiwöchentlich (35% vs. 22%; p=0,01); Trend zugunsten Docetaxel + Prednison wöchentlich (31% vs. 22 %; p=0,08).</li> <li>○ <u>Lebensqualität (QoL)</u>: Stat. sign. Verbesserung unter Docetaxel bei sowohl dreiwöchentlicher als auch wöchentlicher Gabe (22% vs. 13%; p=0,009 / 23% vs. 13%; p=0,005).</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Häufigeres Auftreten von Neutropenie unter Docetaxel+Prednison dreiwöchentlicher Gabe (32% und 22% vs. 1,5%).</li> </ul> </li> <li>• <b>Docetaxel + Estramustin(phosphat) (EMP) vs. Mitoxantron+Prednison</b> (Studie Petrylak et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel+EMP (Medianes Überleben: 17,5 vs. 15,6 Monate; HR=0,80;KI:0,67-0,97; two-sided p-value=0,02): Stat. sign. Unterschied in der progressionsfreien Zeit (PFZ) zugunsten Docetaxel+EMP (Median PFZ: 6,3 vs.3,2 Monate; HR: 0,73; KI: 0,63-0,86; two-sided p-value &gt; 0.0001).</li> <li>○ <u>Pain response</u>: Kein stat. Unterschied zwischen Docetaxel+EMP vs. Mitoxantron+Prednison.</li> <li>○ <u>QoL</u>: Keine Angaben.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Häufigeres Auftreten von Toxizität unter Docetaxel + EMP (53% vs. 33%), metabolische Störungen (6% vs. 1%),</li> </ul> </li> </ul>

	<p>neurologische Ereignisse (7% vs. 2%).</p> <p><b>Estramustin</b>  (basierend auf 6 RCTs; Estramustin wurde entweder gegen Placebo, ein orales Antiandrogen oder in Kombination mit einer Chemotherapie gegen die Chemotherapie allein, getestet)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Alle Studien testeten auf Gesamtüberleben; keine Studie zeigte eine signifikante Verbesserung für Estramustin.</li> <li>○ <u>Schmerzinderung</u>: Estramustin zeigte keine Vorteile.</li> <li>○ <u>QoL</u>: Kein Vergleich möglich.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Klinisch signifikant vermehrte und schwerere gastrointestinale Nebenwirkungen unter Estramustin (keine Signifikanzangabe).</li> </ul> <p><b>Mitoxantron</b>  Mitoxantron+Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) vs. Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) (basierend auf 3 RCTs ⇒ siehe Collins et al. 2006 für Einzelergebnisse der betreffenden Studien: Tannock et al., 1996; Berry et al., 2002; Kantoff et al., 1999)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Alle Studien haben auf Gesamtüberleben getestet (nicht immer als primären Endpunkt). Keine Studie fand einen stat. signifikanten Unterschied. In zwei Studien stat. sign. Unterschied zugunsten Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison in der PFZ (8,1 vs. 4,1; p=0,018 / 3,7 vs. 2,3; p=0,02).</li> <li>○ <u>Pain Response</u>: Nur eine Studie (Tannock, 1996) mit Pain Response als primären Endpunkt. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison (Single) (29% vs. 12%; p=0.01).</li> <li>○ <u>QoL</u>: In zwei Studien (Tannock, 1996 &amp; Kantoff, 1999) wurde QoL getestet. Verbesserung unter Mitoxantron + Prednison vs. Kortikosteroid (Prednison oder Hydrokortison) (keine Signifikanzangabe).</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: In allen Studien wurden Nebenwirkungen berichtet. Keine stat. Analyse dazu angegeben, nur quantitative Angabe</li> </ul> <p><b>Weitere untersuchte Therapieformen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Andere zytotoxische Mittel (Cisplatin, Methotrexate, EMP)</b> (basierend auf vier Studien):  Alle Studien erhoben Gesamtüberleben, keine stat. signifikanten Unterschiede.</li> <li>• <b>Doxorubicin und Epirubicin</b> (basierend auf 5 RCTs):  Hierzu nur eine Studie mit Gesamtüberleben als Endpunkt (stat. signifikante Verbesserung in Gesamtüberleben wenn 5-FU+Doxorubicin+Mitomycin-C kombiniert gegeben wurde und gegen eine fortlaufende Therapie mit denselben Substanzen (Median survival: 8,7 vs. 7,1 Monate; p=0,025) getestet wurde; Pain response erhoben zwei Studien. Stat. sign. Unterschied zugunsten Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid wenn gegen Hydroxyurea untersucht wurde (26% vs. 13 %; p=0.048). Keine Studie erhob QoL.</li> <li>• <b>Nicht-zytotoxische Mittel</b> (basierend auf sieben RCTs):  Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens.</li> </ul>
Systematischer Review: DeDosso et al. (2008)	<p><b>Literaturrecherche</b> nach relevanten Studien zu Docetaxeltherapie (Single oder in Kombination mit anderen Substanzen) bei Patienten mit Prostatakarzinom</p> <p><b>Hauptergebnisse</b> (Docetaxel allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen):  Zwei Phase-III-Studien zu Docetaxel identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison</b> (SWOG 9916): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel (17,5 Monate vs. 15,6 Monate; HR: 0,80; p=0,01)</li> <li>○ <u>Median Zeit bis zur Progression</u>: 6,3 Monate (Docetaxel+Estramustin+Prednison) vs. 3,2 Monate (Mitoxantron+</li> </ul> </li> </ul>

	<p>Prednison), <math>p &lt; 0,001</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>PSA response/objective response rate</u>: 50% Docetaxel vs. 27% Mitoxantron / 17% vs. 11%</li> <li>○ <u>QoL</u>: nicht evaluiert.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Grade 3-4 oder Grade 5)</u>: kardiovaskuläre Nebenwirkungen 15% vs. 6%, Übelkeit und Erbrechen 20% vs. 7%, febrile Neutropenie 5% vs. 2%, metabolische Nebenwirkungen 6% vs. 1% und neurologische Nebenwirkungen 7% vs. 2% traten unter Docetaxel stat. signifikant häufiger auf (<math>p &lt; 0,05</math>).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Docetaxel + Prednison</b> (dreiwöchentlich – "Docetaxel 3w"), <b>Docetaxel + Prednison</b> (wöchentlich – "Docetaxel 1w") vs. <b>Mitoxantron + Prednison</b> (dreiarmlige Studie, TAX 327): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 3w (median survival: 2,5 Monate (18,9 vs. 16,5); 24% Reduktion des Risikos auf Tod (HR: 0,76; <math>p = 0,0009</math>). Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 1w.</li> <li>○ <u>Pain Response</u>: stat. signifikante Schmerzlinderung unter Docetaxel 3w vs. Mitoxantron (35% vs. 22%; <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>○ <u>QoL</u>: unter Docetaxel (3w und 1w) wurde eine Verbesserung (keine Signifikanzangabe) hinsichtlich der Lebensqualität identifiziert (Docetaxel 3w 22%, Docetaxel 1w 23% vs. Mitoxantron 13%)</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Grad 3-4)</u>: Neutropenie unter Docetaxel 3w stat. signifikant häufiger (32% vs. Mitoxantron 22%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Anmerkungen:</b> Verweis in Review auf zukünftige Therapieformen, wie Docetaxel kombiniert mit anderen zielgerichteten Wirkstoffen und Docetaxel kombiniert mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen. Bisher nur Ergebnisse von laufenden/beendeten Phase-I/II-Studien sowie laufende/geplante Phase-III-Studien.</p>
<p>Systematischer Review: Collins et al. (2006)</p>	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> bis April 2005: 7 RCTs eingeschlossen</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p>Drei Studien mit Intervention Docetaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Docetaxel + Prednison</b> (3w und 1w) vs. <b>Mitoxantron + Prednison</b> (⇒ TAX 327-Studie von Tannock et al. 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).</li> </ul> </li> <li>● <b>Docetaxel</b> (Intervention A = 3 w; Intervention B = 2x alle 3 Wochen) + <b>Estramustin + Prednison</b> vs. <b>Mitoxantron + Prednison</b> (Oudard et al, 2005; Phase II; N= 44/44 vs. 42): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intervention A: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel vs. Mitoxantron (HR: 0,94; KI: 0,29-1,02). Keine Angaben oder stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Pain Response und QoL.</li> <li>○ Intervention B: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Unterschied (HR: 0,86; KI: 0,68-1,08)</li> </ul> </li> <li>● <b>Docetaxel + Estramustin</b> vs. <b>Mitoxantron + Prednison</b> (⇒ SWOG Studie von Petrylak et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).</li> </ul> </li> </ul> <p>Vier Studien mit Intervention Mitoxantron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Mitoxantron + Prednison + Clodronat</b> vs. <b>Mitoxantron + Prednison + Placebo</b> (Ernst et al., 2003): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede gefunden (alle Endpunkte).</li> </ul> </li> <li>● <b>Mitoxantron + Prednison</b> vs. <b>Prednison</b> (2 RCTs: Tannock et al., 1996 (n=161); Berry et al., 2002 (n= 120)): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (nicht primärer Endpunkt in den Studien).</li> </ul> </li> <li>● <b>Mitoxantron + Hydrocortison</b> vs. <b>Hydrocortison</b> (Kantoff et al., 1999 (n=242):</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein stat. signifikanter Unterschied in Gesamtüberleben (primärer Endpunkt in der Studie)</li> </ul> <p>Die kombinierte Analyse der drei Studien zu Mitoxantron + Corticosteroid vs. Corticosteroid (allein) bestätigt die Einzelergebnisse der Studien und zeigte keinen stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben (HR: 0,99; KI: 0,82-1,20). Andere Endpunkte konnten nicht gepoolt werden, da sie in den drei Studien unterschiedlich gemessen wurden (Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben).</p> <p>Zwei Studien (Tannock et al., 1996 und Kantof et al., 1999) haben Lebensqualität und Pain Response gemessen und stat. signifikante Ergebnisse zugunsten von Mitoxantron vs. Corticosteroid (keine Signifikanzangaben) identifiziert.</p> <p><b>Anmerkungen:</b> Hinweise der Autoren auf laufende Studien zu Docetaxel in Kombination mit anderen Substanzen.</p>
Qi et al. (2011)	<p><b>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche.</b></p> <p><b>Vergleich:</b> Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Estramustin zu einer Docetaxel Chemotherapie (Erstlinien-therapie)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PSA Ansprechrate, Nebenwirkungen (Grad 3/4)</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 4 RCTs mit N(total)= 400 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Therapie mit Docetaxel plus Estramustin hinsichtlich der PSA Ansprechrate, wenn verglichen wurde mit Docetaxel alleine (OR = 1.55, 95% KI = 1.10–2.18, p = 0.012).</li> <li>• Hinsichtlich der Gesamtmortalität und den Nebenwirkungen, zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Anzahl an Patienten in den Studien</li> <li>• Nicht alle Studien waren verblindet</li> <li>• Studien hatten keine Daten zu PFS</li> <li>• Es wurden nicht immer alle Nebenwirkungen in den Studien evaluiert</li> </ul>
<b>Zweitlinientherapie</b> (zum Teil retrospektive Datenlage)	
<b>Systematische Reviews/HTAs</b>	
<b>Quelle</b>	<b>Docetaxel, Mitoxantron, Cabazitaxel, Abirateronacetat</b>
Systematischer Review: Mathew & DiPaola (2007)	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> nach "Taxanresistenz" und betreffenden Studien dazu.</p> <p><b>Zweitlinientherapie Mitoxantron vs. Ixabepilon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie Lin et al., 2006</b> (Phase II, prospektiv): Männer die mit CRPC und Krankheitsprogression während oder innerhalb von</li> </ul>

	<p>60 Tagen nach Absetzen der Taxan-therapie, wurden zu entweder einer Mitoxantron + Prednison oder Ixabepilon Gruppe randomisiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Primärer Endpunkt "PSA-Abfall <math>\geq</math> 50% bei mind. 25% der Zweitlinienpatienten"</u>: 20% (Mitoxantron + Prednison) vs. 17% (Ixabepilon) (95% KI: 9-35; medianes Gesamtüberleben 12.5 Monaten vs. 13 Monate; n = 41).</li> </ul> <p><b>Retrospektive Daten:</b> Studie von Beekman et al., 2005 zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Studie von Lin et al., die Studie von Rosenberg et al., 2006 zeigte das eine umgekehrte Therapieform (Erstlinientherapie: Ixabepilon, nachfolgend: Taxantherapie) zu einer höheren PSA-Response führte (51%; n=49)</p>
<p>Systematischer Review: Chowdhury et al (2007)</p>	<p><b>Docetaxel oder Mitoxantron als Zweitlinientherapie</b> (Vorbehandlung mit Docetaxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie Ohlmann &amp; Heidenreich, 2005</b> (Phase-II-Studie, n=25): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten die vorher auf Therapie mit Docetaxel reagiert haben, werden erneut/fortführend mit Docetaxel (wöchentlich) therapiert. Es zeigte sich bei 72% (18/25) der Patienten eine erneute PSA Response mit einer medianen Response-Dauer von 5,6 Monaten (Range: 3-10 Monate).</li> </ul> </li> <li>• <b>Studie Eymard et al.</b> (2007; retrospektive Studie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 50 von 148 Patienten mit Docetaxel-Erstlinientherapie, erhielten Docetaxel weiterhin und wurden analysiert. 52% Erhielten Docetaxel als Zweitlinie und 48% als weitere Therapielinie. 24 (48%) der Patienten zeigten ein erneutes PSA-Ansprechen (PSA-Abfall von 50%, 95% KI: 34,1-61,8%).</li> </ul> </li> <li>• <b>Di Lorenzo et al.</b> (2010; prospektive Phase-II-Studie; n = 45): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten die vorher auf Docetaxel-Erstlinientherapie angesprochen haben, und dann eine Progression zeigten bekamen nach einem Chemotherapie-freien Intervall (ca. 5 Monate) weiterhin Docetaxel. Bei 11 Patienten (24.5%) wurde eine erneutes PSA-Ansprechen (&gt;50% PSA-Abfall) gezeigt.</li> </ul> </li> <li>• <b>Loriot et al.</b> (2010; retrospektive Studie; N=39): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Docetaxel-Weiterbehandlung nach Docetaxel-Erstlinientherapie. Bei 38% der Patienten wurde ein erneutes PSA-Ansprechen gezeigt (PSA <math>\geq</math> 50% Abfall; 95% KI: 23,3-55,3)</li> </ul> </li> <li>• <b>Ansari et al.</b> (2009; große retrospektive Serie; N= 107): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wiederholte Gabe von Docetaxel bei vorherigem Ansprechen auf Docetaxel-Erstlinientherapie (dann Progress). Von den Patienten, die zu Beginn auf die Therapie mit einem PSA-Abfall angesprochen hatten, zeigten 90% bei der Zweitlinientherapie einen PSA-Abfall (von 50%) und 71% der Patienten bei der Drittlinientherapie.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Docetaxel als Zweitlinientherapie nach Mitoxantron Progression</b> (keine Erstlinientherapie mit Docetaxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Joshua et al., 2005</b> (prospektiv, Phase-II-Studie; n= 20): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 45% (9/20) Patienten zeigten eine &gt;50% PSA-Reduktion (für mind. 1 Monat) mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 5 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten.</li> </ul> </li> <li>• <b>Saad et al., 2005</b> (prospektiv, Phase-II-Studie, n=30): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 85% (17/20) Patienten zeigten eine PSA-Reduktion von &gt;50% und eine Pain Response von 60%.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Cross-Over-Trials</b> (Retrospektive Daten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Michels et al., 2005</b> (retrospektiv, Docetaxel (Erstlinientherapie) und nachfolgend Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n=35 vs. Mitoxantron (Erstlinientherapie) und nachfolgend Docetaxel (Zweitlinientherapie) n=33): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine signifikanten Unterschiede zwischen Mitoxantron und Docetaxel hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben, jedoch ein stat. signifikanter</li> </ul> </li> </ul>

	<p>Unterschied hinsichtlich der PSA-Response zum Nachteil von Mitoxantron vs. Docetaxel als Zweitlinientherapie (15% vs. 44%; p=0,012). Zweitlinientherapie assoziiert mit einer hohen Anzahl an Nebenwirkungen: 64% Patienten unter Docetaxel und 46% Patienten unter Mitoxantron benötigten Reduktionen in der Dosierung, Verzögerung oder Abbruch der Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oh et al., 2006</b> (n = 68; Mitoxantron (Erstlinientherapie) dann Taxantherapie (Zweitlinientherapie) n=33 vs. Patienten Taxantherapie (Erstlinientherapie) dann Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n=35): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taxanbasierte Therapie zeigte statistisch signifikante Vorteile im PFS sowohl bei Erstlinientherapie, also auch als Zweitlinientherapie (p&lt;0.05), keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des totalen PFS und hinsichtlich des Gesamtüberlebens.</li> </ul> </li> <li>• <b>Berthold et al.</b> (2008; retrospektive Daten zur Zweitlinientherapie aus der TAX327 Studie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PSA-Ansprechen bei 7 bzw. 14,8 % der Patienten die nach Docetaxel Progress Mitoxantron 3-wöchentlich oder wöchentlich erhielten (progressionsfreies Intervall 3,2 bzw. 3,7 Monate)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kommentar der Autoren zu anderen Substanzen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Satraplatin + Prednison vs. Prednison</b> (als Zweitlinientherapie (basierend auf einer Phase-III-Studie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bisher nur vorläufige Ergebnisse vorhanden.</li> </ul> </li> <li>• <b>Weitere (ältere) Substanzen:</b> Ältere Substanzen die zur Erstlinientherapie eingesetzt werden, werden in Review als mögliche Therapieoptionen genannt. Dazu gehören Cyclophosphamide und Vinorelbin. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verweis auf: Vergleichbaren palliativen Nutzen von Vinorelbin gegenüber Mitoxantron (mit oder ohne Hydrocortison) (basierend auf der Studie von Abratt et al., 2004).</li> </ul> </li> <li>• <b>Chemotherapie kombiniert mit zukünftigen Substanzen</b> (z.B. Atrasentan, Bevacizumab, Calcitrol, Epothilone): Phase III Studien hierzu laufen bzw. Phase III Studien sind geplant.</li> </ul>
<p>RD&amp; CT (NHS): Evaluation Report (Februar 2011)</p>	<p><b>Wirksamkeit von Cabazitaxel</b> (Phase-III-Studie, TROPIC-Studie): <u>Design/Methode:</u> Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie in der Cabazitaxel gegen Mitoxantron verglichen wurde. Alle Patienten erhielten zusätzlich Prednison/Prednisolon. <u>Patienten:</u> &gt;18 Jahre; nachgewiesenes kastrations-resistentes Prostatakarzinom; Progress während oder nach der Therapie mit Docetaxel. Insgesamt wurden 755 Patienten in die Studie eingeschlossen (Cabazitaxel n=378, Mitoxantron n=377) <u>Endpunkte:</u> primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (Zeitpunkt zwischen Randomisierung bis zum Tod). Sekundäre Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt), Tumoransprechrage, Tumorprogression, PSA-Ansprechen, PSA-Progression, Schmerzansprechen und Schmerzprogression. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die allgemeine Sicherheit von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison und die Pharmakokinetik untersucht.</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primärer Endpunkt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben:</u> 15,1 Monate (Cabazitaxel) vs. 12,7 (Mitoxantron); HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p &lt; 0,0001</li> </ul> </li> <li>• <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Progressionsfreies Überleben:</u> 2,8 Monate (Cabazitaxel) vs. 1,4 (Mitoxantron); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p&lt;0.0001</li> <li>○ <u>Tumoransprechrage:</u> 14,4% vs. 4,4%; OR: 3,65; 95% KI: 1,68-7,93; p =</li> </ul> </li> </ul>

	<p>0,0005</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>PSA-Ansprechrates</u>: 39,2% vs. 17,8%; OR: 2,97; 95% KI: 2,07-4,26; p = 0,0002</li> <li>○ <u>Tumorprogression</u>: 8,8 vs. 5,4 Monate, HR: 0,61; 95% KI: 0,49-0,76; p &lt; 0,0001</li> <li>○ <u>PSA-Progression</u>: 6,4 vs. 3,1 Monate; HR: 0,75; 95% KI: 0,63-0,90; p = 0,001</li> <li>○ <u>Schmerzansprechen und Schmerzprogression</u>: keine statistisch signifikanten Unterschiede</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nebenwirkungen (UE):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ häufigste UE (Cabazitaxel): hämatologische UE, Neutropenien : 94% der Patienten; Grad <math>\geq 3</math> 82% der Patienten</li> <li>○ Todesfälle aufgrund von UE: 18 (Cabazitaxel), davon in 7 Fällen Neutropenie als Ursache</li> <li>○ Therapieabbruch aufgrund von UE: 18% (Cabazitaxel) vs. 8% (Mitoxantron)</li> <li>○ Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion: 18 Patienten (Cabazitaxel) vs. 9 Patienten (Mitoxantron).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausgangs PSA-Wert (median): 143,9 <math>\mu\text{g/l}</math> (Cabazitaxel) vs. 127.5 <math>\mu\text{g/l}</math> (Mitoxantron)</li> <li>○ Knochenmetastasen: 80% (Cabazitaxel) vs. 87% (Mitoxantron)</li> </ul>
<p>National Horizon Scanning Centre (NHSC) (April 2009)</p>	<p><b>Innovationen und/oder Vorteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein zugelassenes Arzneimittel für Männer mit metastasiertem HRPC die unter oder nach einer Erstlinien-Chemo-therapie progredient sind.</li> </ul> <p><b>Existierende Komparatoren und Behandlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das Ziel der Behandlung für Männer mit metastasiertem HRPC die während oder nach einer Docetaxel-basierenden Therapie progredient sind, ist die Symptomlinderung, eine Verlangsamung der fortschreitenden Krankheitsentwicklung und eine Lebensverlängerung.</li> <li>○ Das klinische Management ist multimodal und Patienten bekommen eine Kombination aus palliativen Behandlungs-optionen.</li> </ul> <p><b>Management Optionen beinhalten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zusätzliche Hormontherapie (z.B. Diethylstilbestrol).</li> <li>○ Mitoxantron mit oder ohne Steroide (verbreitet eingesetzt bei Patienten die für eine Chemotherapie geeignet sind)</li> <li>○ Docetaxel Wiederbehandlung bei Patienten die auf eine vorangegangene Docetaxel-Therapie angesprochen haben.</li> </ul>
<p>Horizon Scanning in Oncology, HTA Zentrum Bremen (2011)</p>	<p><b>Derzeitige Behandlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chemotherapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In der Erstlinien-Chemotherapie zeigte die Kombination aus Docetaxel plus Prednison eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu der Kombination von Mitoxantron und Prednison. Dadurch ist Docetaxel die Standardtherapie für die anfängliche Chemotherapie bei Männern mit kastrations-resistentem Prostatakarzinom.</li> <li>○ Aufgrund einer Reduktion des Schmerzes unter der Kombination von Mitoxantron plus Prednison bei Patienten mit Knochenmetastasen wenn verglichen wird mit Prednison allein, kann Mitoxantron bei Patienten mit einer langsamen Krankheitsprogression und Patienten die einer Behandlung mit Docetaxel abgeneigt sind (aufgrund Nebenwirkungen) auch als Erstlinien-Chemotherapie in Betracht gezogen werden</li> <li>○ Zweitlinien-Chemotherapie muss berücksichtigt werden, wenn ein Docetaxel Therapieversagen vorliegt. Leitlinien bleiben hierbei unverbindlich hinsichtlich klarer Empfehlungen für weitere Therapiemöglichkeiten. Die Kombination aus Mitoxantron und Prednison kann de facto als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, jedoch ist der Einfluss auf das Überleben in diesem Rahmen unklar.</li> <li>○ Symptom Palliation des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wird</li> </ul> </li> </ul>

	<p>hauptsächlich eine systematische Therapie mit u.a. Analgetika, Strahlungstherapie und Bisphosphaten für Knochenmetastasen.</p> <p><b>Evidenz</b> (basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenzdarstellung der Phase-III-TROPIC-Studie (für eine detaillierte Beschreibung der Studie siehe de Bono 2011)</li> </ul>
<p><b>Einzelstudie:</b> De Bono et al. (2010)</p>	<p><u>Design:</u> Randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie (<b>TROPIC-Studie</b>)</p> <p><u>Population:</u> 755 Patienten mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom. Die Patienten haben vorab eine Hormontherapie bekommen und zeigten während oder nach einer Docetaxel-basierenden Therapie einen Progress. In einem frühen Amendement (nach 59 Patienten) wurde die Docetaxel-Mindestdosis auf 225 mg/m<sup>2</sup> festgelegt.</p> <p><u>Intervention:</u> Die Patienten wurden auf Cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>; i.v.; n=378 Patienten) oder Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup>; i.v.; n=377) randomisiert. Alle Patienten erhielten 10 mg/d Prednison (oder Prednisolon). Begleitende Bisphosphonat-Therapie war erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pathologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom mit dokumentierter Krankheitsprogression während oder nach der Behandlung mit Docetaxel.</li> <li>○ Alter ≥ 18 Jahre mit einem ECOG Score von 0 bis 2.</li> <li>○ Progression (PSA oder RECIST)</li> <li>○ Kastration (chirurgisch oder medikamentös) ,</li> <li>○ Adäquate hämatologische, hepatische, renale und kardiale Funktion</li> </ul> </li> <li>• <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit vorangegangener Mitoxantron-Therapie, Strahlentherapie ≥ 40% des Knochenmarkes oder Krebstherapie innerhalb der 4 Wochen vor Einschluss in die Studie</li> <li>○ Grad ≥ 2 periphere Neuropathie oder Stomatitis</li> <li>○ Andere schwere Krankheiten inkl. sekundäre Krebstumore</li> <li>○ Überempfindlichkeit hinsichtlich der Studienarzneimittel</li> <li>○ Kumulative Docetaxel Dosis &lt; 225 mg/m<sup>2</sup> (Amendement)</li> <li>○ Vorherige Malignität (es sei den krankheitsfrei für ≥ 5 Jahre)</li> <li>○ Gehirn- oder leptomeningeale Beteiligung.</li> </ul> </li> <li>• <b>Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</li> <li>○ Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt: definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Tag der Progression von Tumor, PSA und Schmerz oder Tod). Weitere sekundäre Endpunkte waren: Tumor-, PSA-, und Schmerzansprechraten, die allgemeine Sicherheit und die Pharmakokinetik.</li> </ul> </li> <li>• <b>Ergebnisse</b> (jeweils Cabazitaxel vs. Mitoxantron): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Medianes Gesamtüberleben:</u> 15,1 Monate (14,1-16,3) vs. 12,7 (11,6-13,7); HR: 0,70; 95% KI: 0,59-0,83; p &lt; 0,0001</li> <li>○ <u>Medianes progressionsfreies Überleben:</u> 2,8 Monate (2,4-3,0) vs. 1,4 (1,4-1,7); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p&lt;0.0001</li> <li>○ <u>Tumoransprechraten:</u> 14,4% (9,6-19,3) vs. 4,4% (1,6-7,2); OR: 3,65; 95% KI: 1,68-7,93; p = 0,0005</li> <li>○ <u>PSA-Ansprechraten:</u> 39,2% (33,9-44,5) vs. 17,8% (13,7-22,0); OR: 2,97; 95% KI: 2,07-4,26; p = 0,0002</li> <li>○ <u>Tumorprogression:</u> 8,8 (3,9-12,0) Monate vs. 5,4 (2,3-10,0) Monate, HR: 0,61; 95% KI: 0,49-0,76; p &lt; 0,0001</li> <li>○ <u>PSA-Progression:</u> 6,4 (2,2-10,1) Monate vs. 3,1 (0,9-9,1) Monate; HR: 0,75; 95% KI: 0,63-0,90; p = 0,001</li> <li>○ <u>Schmerzansprechen und Schmerzprogression:</u> keine statistisch</li> </ul> </li> </ul>

	<p>signifikanten Unterschiede (<math>p=0,63</math> und <math>p=0,52</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nebenwirkungen (UE) Cabazitaxel:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren hämatologischer Art. UE <math>\geq</math> Grad 3: Neutropenie (82%); febrile Neutropenie (8%); Leukopenie (68%); Anämie (11%); Thrombozytopenie (4%).</li> <li>○ Andere Nebenwirkungen die bei <math>\geq 20\%</math> der Patienten berichtet wurden waren: Diarrhöe (47%); Fatigue (37%); Asthenie (20%); Übelkeit (34%); Erbrechen (23%) und Verstopfung (20%).</li> <li>○ 18 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion; davon 7 Patienten aufgrund einer Neutropenie bzw. deren klinischen Folgen</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Standard für die Definition für Docetaxel-Resistenz fehlt. Die Definition der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom bleibt schwierig und basiert oft auf einer Kombination aus Parametern, wie steigende PSA-Konzentration (Serum), neuen bzw. vergrößerten radiologischen Läsionen oder Auftreten von Symptomen.</li> <li>○ Studien sind nötig, die den klinischen Nutzen von neuen Biomarkern wie z.B. zirkulierende Tumorzellen 19 oder "caspase-cleaved cytokeratin product M3020" evaluieren um die frühe Identifikation eines Krankheitsprogresses und die Definition einer Docetaxel Resistenz zu verbessern.</li> <li>○ Es wurden in der Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben.</li> </ul>
<p>Einzelstudie: de Bono et al. (2011)</p> <p><i>Siehe auch: Sonpavde et al (2011; system. Review)</i></p>	<p><u>Design:</u> Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie.</p> <p><u>Vergleich:</u> Abirateronacetat plus Prednison vs. Placebo plus Prednison (2:1 Verhältnis); bei Patienten die vorher eine Docetaxeltherapie erhalten haben (Docetaxel Therapieversagen)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben.</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PSA Progression; PPS, PSA Ansprechen.</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf N=1195 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12.8 Monaten, zeigte sich ein stat. signifikant längeres Gesamtüberleben unter einer Therapie mit Abirateronacetat plus Prednison, wenn gegen Placebo plus Prednison verglichen wurde (14.8 Monate vs. 10.9 Monate; HR: 0.65; 95% KI: 0.54 - 0.77; <math>p&lt;0.001</math>). Daraufhin wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben (Zwischenanalyse).</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Alle anderen sekundären Endpunkte, zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von Abirateronacetat gegenüber Placebo (PSA Progression: 10.2 vs. 6.6 Monate; <math>p&lt;0.001</math>) / PPS: 5.6 Monate vs. 3.6 Monate; <math>p&lt;0.001</math>), und PSA Ansprechen: 29% vs. 6%, <math>p&lt;0.001</math>).</li> <li>• <u>Nebenwirkungen:</u> Die häufigste Nebenwirkung war Fatigue, welche in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar auftrat. Ander häufig auftretende Nebenwirkungen waren Rückenschmerz, Übelkeit, Verstopfung, Knochenschmerz und Arthralgie (meistens Grad 1 oder 2). Es traten mehr Harnwegsinfektionen unter Abirateronacetat auf (Grad 1 oder 2). Nebenwirkungen die mit einem erhöhten Mineralcorticoid-Level assoziiert waren (u.a. Hypokalemie; Flüssigkeitsretention, Ödeme, Hypertension), sowie Herzerkrankungen und Leberfunktionsstörungen, kamen häufiger unter einer Therapie mit Abirateronacetat vor.</li> </ul>

Beckett et al. (2012)	<b>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis Februar 2012</b>					
	<b>Übersicht der vorhandenen Studien zu Abirateronacetat bei mCRPC</b>					
	<b>Patienten:</b>					
	<b>Studie</b>	<b>Phase/Design</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Primärer Endpunkt</b>	<b>Primärer Endpunkt Ergebnisse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	<b>Reid (2010)</b>	2/OP,SA	1 g orally once daily while fasting	PSA reduction of at least 50%	51% of pts. (no comparison)	Hypokalemia (55%), fatigue (31%), anorexia (20%), hypertension (17%), nausea (16%), fluid retention (15%)
<b>Danila (2010)</b>	2/OP,SA	1 g orally every morning while fasting	PSA reduction of at least 50%	43% of pts. (95% CI 30 to 55; no comparison)	Fatigue (34%), nausea (14%), vomiting (12%)	
<b>De Bono (2011)</b>	3/ R, DB, PC	1 g orally daily 1 hour prior to or 2 hours following meal	Survival	Abiraterone 14.8 mo vs placebo 10.9 mo; mortality 42% vs 55% (HR 0.65; 95% CI 0.54 to 0.77)	Diarrhea (18%), arthralgia (27%), urinary tract infection (12%), fluid retention and edema (31%), hypokalemia (17%)	
OP= open label; SA= single arm; DB= double blind; PC= placebo controlled						

### G-BA Beschlüsse /IQWIG

Quelle	Cabazitaxel / Abirateronacetat
<b>G-BA (2012):</b> ZD Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cabazitaxel  <i>Siehe auch:</i> <b>IQWIG Bericht (2012):</b> Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie  Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabazitaxel wie folgt bewertet:  a) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt: - Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, liegt ein <u>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</u> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.  b) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen: - Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u> , da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
<b>G-BA (2012):</b> Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie  Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:  a) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die

<p>ng von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abirateronacetat</p> <p><i>Siehe auch:</i> <b>IQWiG Bericht (2012):</b> Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p>während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, liegt ein <u>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</li> </ul> <p>b) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u>, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</li> </ul>
---	---

<b>Leitlinien</b>
-------------------

<b>Quelle</b>	<b>Empfehlung</b>
---------------	-------------------

<p>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S3-Leitlinie, Stand: März, 2011</p>	<p><b>Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich (Empfehlungsgrad B, LoE 1+): <i>"Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden."</i></li> <li>• Weitere empfohlene Therapieoptionen: wöchentliche Gabe von Docetaxel, Mitoxantron und Estramustin (Empfehlungsgrad 0, LoE 1++)</li> </ul> <p>-----</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S2-Leitlinie, Stand: Aktualisierung 2011</p>	<p><b>Empfehlungen (modifiziert 2011 oder neu 2011):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chemotherapie</li> <li>○ hormonablativ Therapie</li> <li>○ Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> <li>○ Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper</li> <li>○ lokale perkutane Strahlentherapie</li> <li>○ Radionuklidtherapie</li> <li>○ symptombezogene Supportivtherapie</li> </ul> <b>(LoE: 4 / SoE: 0)</b> </li> <li>• Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden. <b>(LoE: 1+ / SoE: A)</b></li> <li>• Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit</li> </ul>

	<p>Abirateron informiert werden. <b>(LoE: 1+ / SoE: A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden. Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt. Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v. a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen. <b>(LoE: 1+ / SoE: A)</b></li> <li>• Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert. <b>(LoE: 1+ / SoE: 0)</b></li> <li>• Hat sich der Patient gegen eine zytostatische oder Zweitlinientherapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden. <b>(LoE: 1-3 / SoE: A)</b></li> </ul>
<p>European Association of Urology (EAU), Stand: 2010</p> <p>Update der systemat. Literaturrecherche auf aktuelle Daten zwischen 2007-2010</p>	<p><b>Zytotoxische Therapie bei kastrations-resistentem Prostatakarzinom:</b></p> <p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, die für eine zytotoxische Therapie geeignet sind, wird Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen empfohlen (signifikanten Überlebensvorteil, Grade A)</li> <li>• Second-Line Docetaxel sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient auf die vorherige Therapie mit Docetaxel reagiert hat. Ansonsten ist die Behandlung individuell zu bestimmen (Grade B)</li> <li>• Patienten die aufgrund HRPK Knochenmetastasen entwickelt haben, wird entweder Docetaxel oder Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Hydrokortison als mögliche Therapieoptionen empfohlen. Docetaxel wird dabei bevorzugt, aufgrund eines signifikanten Vorteils hinsichtlich Schmerzlinderung und Lebensqualität (Grade A).</li> </ul> <p><b>Zweitlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabazitaxel sollte anschließend an eine Docetaxel-Therapie, als effektive Second-Line Behandlung in Betracht gezogen werden (Grade A) <i>"According to the positive results of this prospective randomised clinical phase III trial (level of evidence: 1), cabazitaxel should be considered in the management of progressive CRPCA following docetaxel therapy."</i></li> </ul>
<p>Canadian Urological Association (CUA), Stand: Juni 2010</p>	<p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel + Prednison in dreiwöchiger Gabe (LoE 1, Gr A)</li> <li>• Weitere Therapiealternativen ohne lebensverlängernden Effekt: Docetaxel (wöchentlich) und Mitoxantron (LoE 2, Gr B)</li> </ul> <p><b>Zweitlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitoxantron <i>"For now, mitoxantrone is considered the de facto second-line chemotherapy, but has limited activity and increased toxicity in this setting". (LoE 4, Gr D)"</i></li> <li>• Docetaxel Wiederbehandlung Bei Patienten die keine definitive Docetaxel-Resistenz gezeigt haben, kann eine erneute Behandlung mit Docetaxel in Betracht gezogen werden: <i>"For patients who have not demonstrated definitive evidence of resistance to docetaxel, retreatment with docetaxel agent can be considered"</i> (LoE 3, Gr C)</li> <li>• Cabazitaxel <i>"In light of these positive results, cabazitaxel may soon play a prominent role as second-line treatment in CRPC patients."</i></li> </ul> <p><b>Nicht empfohlen:</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estramustin wird aufgrund eines erhöhten Risiko bei klinisch bedeutsamen Toxizitäten, bei gleichzeitigem Fehlen eines Nachweises hinsichtlich einer Lebensverlängerung oder Palliation, nicht empfohlen (LoE 2, Grade C).</li> </ul>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Guidelines Version 3.2012 Prostate Cancer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic chemotherapy should be reserved for men with castration-recurrent metastatic prostate cancer except when studied in clinical trials. <b>(2A recommendation)</b></li> <li>• Every 3-week docetaxel and prednisone is the preferred first-line chemotherapy treatment based upon phase 3 clinical trial data for men with symptomatic castration-recurrent prostate cancer. Symptomatic patients who are not candidates for docetaxel-based regimens could be treated with mitoxantrone and prednisone. Only regimens utilizing docetaxel on an every 3 week schedule demonstrated beneficial impact on survival. The duration of therapy should be based on the assessment of benefit and toxicities. In the pivotal trials establishing survival advantage of docetaxel-based chemotherapy, patients received up to 10 cycles of treatment if no progression and no prohibitive toxicities were noted. <b>(category 1)</b></li> <li>• Men who failed docetaxel-based chemotherapy should be encouraged to participate in clinical trials. However, cabazitaxel with prednisone has been shown in a randomized phase 3 study to prolong overall survival, progression-free survival, and PSA and radiologic responses when compared with mitoxantrone and prednisone and is FDA approved in the post-docetaxel second line setting. <b>(category 1)</b></li> <li>• Mitoxantrone has not demonstrated a survival improvement in this post-docetaxel setting but remains a palliative therapeutic option, particularly in men who are not candidates for cabazitaxel therapy. No chemotherapy regimen to date has demonstrated improved survival or quality of life following cabazitaxel, and trial participation should be strongly encouraged. Outside of a clinical trial, several systemic agents have shown palliative benefits in single arm studies. Treatment decisions should be individualized based on comorbidities and functional status. Finally, for patients who have not demonstrated definitive evidence of progression on prior docetaxel therapy, retreatment with this agent can be attempted. <b>(2A recommendation)</b></li> <li>• Abiraterone acetate with low-dose prednisone prolongs overall survival among men with metastatic CRPC who have been treated previously with docetaxel, as demonstrated in a randomized, placebo-controlled phase III trial. Statistically significant improvements in time to progression, tumor response and PSA also were observed. Thus, the administration of abiraterone acetate (1000 mg per day without food) with prednisone (5 mg twice daily) is a reasonable treatment option after docetaxel has failed. Side effects of abiraterone acetate that require ongoing monitoring include hypertension, hypokalemia, peripheral edema, liver injury, and fatigue, as well as the known side effects of ADT and long-term corticosteroid use. <b>(category 1)</b></li> <li>• Abiraterone acetate also can be considered for men with metastatic CRPC who are not candidates for chemotherapy. Use of abiraterone acetate in patients who have not received prior docetaxel is based on single-arm, phase 2 clinical trial data. A phase III placebo-controlled trial in the pre-docetaxel setting has been completed; results are not yet available. Until those results are available, docetaxel remains standard of care for CRPC patients refractory to secondary hormone therapy who are candidates for chemotherapy. <b>(2B recommendation)</b></li> </ul> <p>-----</p> <p><b>Notes:</b> Currently, no consensus exists for the best additional therapy following docetaxel failure in metastatic CRPC patients. <u>Options include abiraterone acetate (category 1), cabazitaxel (category 1), salvage chemotherapy, docetaxel rechallenge, mitoxantrone, secondary ADT, sipuleiceel-T, and participation in clinical trials.</u> The NCCN panel included cabazitaxel as an option for second-line therapy after docetaxel failure for patients with symptomatic metastatic CRPC. This</p>

recommendation is category 1 based on randomized phase III study data, however, extension of survival is relatively short and side effects are relatively high. ....Cabazitaxel should be stopped upon clinical disease progression or intolerance.....

The decision to initiate therapy with abiraterone acetate with prednisone or cabazitaxel with prednisone in the post-docetaxel CRPC setting should be based on the available high-level evidence of safety, efficacy, and tolerability of these agents and the application of this evidence to an individual patient. There are no randomized trials comparing these two agents, and there are currently no predictive models or biomarkers that are able to identify patients who are likely to benefit from either approach.

Choice of therapy is based largely on clinical considerations which include patient's preferences. The NCCN recommends that patients be monitored closely with radiologic imaging, PSA tests, and clinical exams for evidence of progression.

NCCN panelists agreed that docetaxel rechallenge may be useful in some patients (category 2 instead of category 1 in this setting).

Mitoxantrone remains a palliative treatment option for men who are not candidates for taxane-based therapy based on older randomized studies showing improved palliative responses and duration of palliative benefit.

While limited evidence suggests potential palliative benefits with mitoxantrone and a variety of chemotherapeutic or hormonal agents, no randomized studies have demonstrated improved survival with these agents after docetaxel failure.

Treatment with these agents could be considered after an informed discussion between the physician and an individual patient about treatment goals and risks/side effects and alternatives, which must include best supportive care.

Arranz et al.  
(2012): SEOM  
clinical  
guidelines for  
treatment of  
prostate cancer

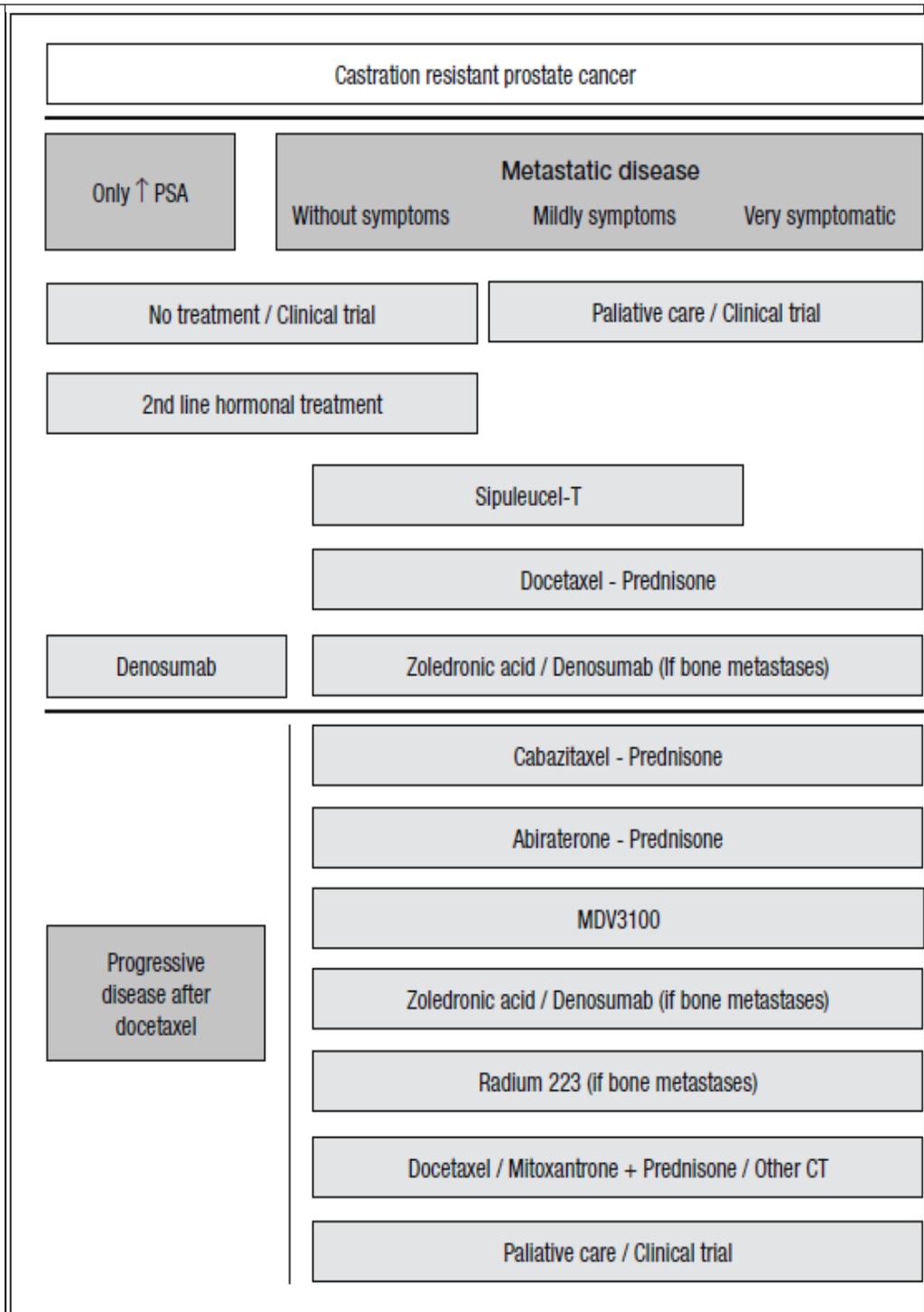


Fig. 1 Therapeutic options for CRPC according to results obtained in phase III trials

### **Relevante Primärstudien:**

1. **Tannock et al. 2004:** Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer.  
In: N Engl J Med 351 (2004), Nr.15, S.1502-12 (siehe Literaturübersicht)
2. **Petrylak DP et al 2004:** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513-20 (siehe Literaturübersicht)
3. **Berthold et al, 2008,** Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008;26(2):242-5
  - Overall survival (primary end point): statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. The median survival was 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group compared with 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. There was no statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group, with a hazard ratio for death of 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11).
  - Quality of life response was defined as a 16-point improvement in score on the Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) questionnaire, compared with baseline, on two measures at least 3 weeks apart. There was a statistically significant benefit in terms of quality of life response observed for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), giving a relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45, p = 0.009) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56, p= 0.005) for the weekly docetaxel group. The responses to the FACT-P questionnaire were not mapped to utility values.
  - In TAX327 a statistically significant benefit in terms of PSA response was observed for the 3-weekly docetaxel group (45% [131/291] response; 95% CI 40 to 51%) compared with the mitoxantrone group (32% [96/300] response; 95% CI 26 to 37%), giving a relative risk of 1.41 (95% CI 1.14 to 1.73).

### Detallierte Recherchestrategie

Cochrane Library am 10.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees	2798
#2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw and (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma OR neoplasm* OR adenocarcinoma):ti,ab,kw	4137
#3	(#1 OR #2)	4137
#4	(#3), from 2011 to 2012	221

Cochrane Reviews [22] | Other Reviews [10] | Clinical Trials [161] | Methods Studies [4] | Technology Assessments [14] | Economic Evaluations [10] | Cochrane Groups [0]

1 Cochrane Reviews, 3 Other Reviews, 7 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 10.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Prostatic Neoplasms"[Mesh]	80558
#4	Search (prostate[Title/Abstract]) OR prostatic[Title/Abstract]	124990
#5	Search (((((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract])	1729640
#6	Search (#4) AND #5	89416
#7	Search (#3) OR #6	104365
#10	Search (#3) OR #6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	2047
#11	Search HTA[Title/Abstract]	1175
#12	Search technology report[Title/Abstract]	14
#13	Search technology assessment[Title/Abstract]	2873
#14	Search meta analysis[Title/Abstract]	36725
#15	Search meta analyt*[Title/Abstract]	2906
#16	Search (systematic[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]	49813
#17	Search (((((#11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16	80852
#18	Search (#7) AND #17	967
#19	Search (#10) OR #18	2297
#23	Search (#10) OR #18 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2012/12/31	507
#24	Search (((hormone) OR androgen) OR castrate) OR castration	1262358
#25	Search (((independent) OR independence) OR resistant) OR resistance) OR refractory	1227275
#26	Search (#24) AND #25	112588
#27	Search (#23) AND #26	41

#27 34 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 09.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#2	Search "Prostatic Neoplasms"[Mesh]	80522
#3	Search (prostate OR prostatic) AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma)	91120
#4	Search (#2) OR #3	107424
#5	Search guideline*[Title]	42791
#6	Search (#4) AND #5	290
#8	Search (#2) OR #3 Filters: Practice Guideline; Guideline	183
#9	Search (#6) OR #8	396
#10	Search (#6) OR #8 Filters: Publication date from 2011/04/01 to 2012/12/31	52

#10 2 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Einzelstudien am 12.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search (cabazitaxel) OR jevtana	125
#3	Search zytiga	5
#6	Search abiraterone acetate	126
#7	Search ((#1) OR #3) OR #6	216
#8	Search ((#1) OR #3) OR #6 Filters: Clinical Trial	15
#12	Search ((study[Title]) OR studies[Title]) OR trial*[Title]	1336058
#25	Search randomi*[Title/Abstract]	324341
#26	Search control OR controlled[Title/Abstract]	2842656
#27	Search trial* OR study OR studies[Title/Abstract]	7020476
#28	Search ((#25) AND #26) AND #27	190809
#29	Search (#28) OR #12	1448705
#30	Search (#29) AND #7	25
#31	Search (#30) OR #8	33

#31 11 Treffer in Datenbank aufgenommen

Cochrane Library nach Einzelstudien am 12.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	(cabazitaxel):ti,ab,kw or (jevtana):ti,ab,kw or (Abiraterone acetate):ti,ab,kw or (zytiga):ti,ab,kw	8

Clinical Trials [3]

0 Clinical Trials in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE, NCCN und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „prostate cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **70** Quellen.

## Literaturverzeichnis:

**Arranz Arija JA, Cassinello EJ, Climent Duran MA, Rivero HF.** SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer. Clin Transl Oncol 2012; 14 (7): 520-7.

**Beckett RD, Rodeffer KM, Snodgrass R.** Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (July/August). Ann Pharmacother 2012: Epub Jun 19.

**Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008; 26 (2): 242-5.

**Chowdhury S, Burbridge S, Harper PG.** Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Int J Clin Pract 2007; 61 (12): 2064-70.

**Collins R, Trowman R, Norman G, Light K, Birtle A, Fenwick E, Palmer S, Riemsma R.** A systematic review of the effectiveness of docetaxel and mitoxantrone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. Br J Cancer 2006; 95 (4): 457-62.

**de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO.** Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376 (9747): 1147-54.

**de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI, Cou AA.** Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. The New England journal of medicine 2011; 364 (21): 1995-2005.

**De Dosso S, Berthold DR.** Docetaxel in the management of prostate cancer: current standard of care and future directions. Expert Opin Pharmacother 2008; 9 (11): 1969-79.

**Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0- 1. Aktualisierung 2011. Stand: September, 2011. AWMF Leitlinien-Register Nr 043-022OL. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf), Zugriff am 09.07.2012.

**Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Stand: März, 2011. AWMF Leitlinien Register Nr 043-022OL. [http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa\\_091002.pdf](http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf), Zugriff am 21.04.2011.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cabazitaxel. Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abirateronacetat. Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012.

**Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Matveev V, Mason M, Mottet N, Schmidt H, Wiegel T, Zattoni F.** EAU Guidelines on Prostate cancer. Stand: Juni 2010. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>, Zugriff am 21.04.2011.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V . Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012.

**Mathew P, Dipaola R.** Taxane refractory prostate cancer. J Urol 2007; 178 (3 Pt 2): S36-S41.

**Nachtnebel A.** Cabazitaxel (Jevtana) for the second-line therapy of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. DSD: Horizon Scanning in Oncology 16, 2011.

**National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 3.2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf), Zugriff am 09 07 2012.

**National Horizon Scanning Centre.** Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2009.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. NICE Technology Appraisal Guidance 101. Stand: Juni 2009. London: NICE, 2009.

**Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED.** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351 (15): 1513-20.

**Qi WX, Shen Z, Yao Y.** Docetaxel-based therapy with or without estramustine as first-line chemotherapy for castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137 (12): 1785-90.

**Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC).** The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011.

**Saad F, Hotte S.** Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. Can Urol Assoc J 2010; 4 (6): 380-4.

**Shelley M, Harrison C, Coles B, Stafforth J, Wilt T, Mason M.** Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (4): CD005247.pub2.

**Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J, Mason MD, Malavaud B, Tombal B, Sternberg CN.** The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2011; 60 (2): 270-8.

**Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351 (15): 1502-12.

**Winqvist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H** . Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* 2006; 6 112.