Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Olaparib

Vom 3. Juni 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 19
4. Verfahrensablauf ... 19
5. Beschluss ... 21
6. Anhang ... 30

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 30

B. Bewertungsverfahren ... 37

1. Bewertungsgrundlagen ... 37
2. Bewertungsentscheidung ... 37

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 37

2.2 Nutzenbewertung ... 37

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 37

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 37

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 37

2.2.4 Therapiekosten ... 37

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 38

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 39
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 45
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 46

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH ... 46

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH ... 70

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 75
5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Urologie.....79
5.5 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....103
D. Anlagen 108
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....108
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 129

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Olaparib (Lynparza) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. November 2020 hat Olaparib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. November 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Olaparib mit dem neuen Anwendungsgebiet (Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Lynparza) gemäß Fachinformation

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2- mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/ oder Enzalutamid

> Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

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

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Antiandrogene Bicalutamib, Cyproteronacetat und Flutamid, die GnRH-Antagonisten Abarelix und Degarelix, die GnRH-Agonisten Buserelin, Goserelin, Histrelin, Leuprorelin und Triptorelin sowie weitere Hormontherapeutika wie Enzalutamid und Abirateronacetat und die Zytostatika Estramustin, Cabazitaxel, Docetaxel und Mitoxantron zugelassen. Nicht berücksichtigt werden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das hormonsensitive Prostatakarzinom.

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

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

- Radium-223-dichlorid (Beschluss vom 17.10.2019)
- Enzalutamid (Beschlüsse vom 20. Februar 2014 und 18. Juni 2015)
- Abirateronacetat (Beschluss vom 29. März 2012 und 4. Juli 2013)
- Cabazitaxel (Beschluss vom 29.03.2012)

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien kann Patienten, die bereits eine Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung als Erstlinientherapie erhalten haben, in der Zweitlinie eine Sequenztherapie unter Berücksichtigung von Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid oder Docetaxel (oder Radium-223-dichlorid bei ossärer Metastasierung) angeboten werden. In den Leitlinien liegen keine Empfehlungen für eine bevorzugte Therapiesequenz vor. Deswegen kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie mit Docetaxel in der Zweitlinie. Bei nachfolgenden Behandlungslinien können die oben genannten und zuvor nicht verwendeten Arzneimittel verabreicht werden. Es gibt keine Daten, die auf eine optimale Behandlungssequenz hinweisen.

Derzeit liegen keine spezifischen Therapieempfehlungen in Abhängigkeit von BRCA-Mutationen vor.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die oben genannten Wirkstoffe Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223-dichlorid bewertet. Hierbei sind die teils unterschiedlichen Anwendungsgebiete zu berücksichtigen, die

verschiedene Therapiesituationen sowie teils bestimmte Merkmale adressieren, z.B. einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung. Für Cabazitaxel wurde mit Beschluss vom 29.3.2012 gegenüber Best-Supportive-Care ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. In den jeweiligen Nutzenbewertungen wurde Abirateron gegenüber Best-Supportive-Care bzw. dem abwartenden Vorgehen mit Beschluss vom 29.3.2012 bzw. 4.7.2013 mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet. Enzalutamid zeigte gegenüber Best-Supportive-Care einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 20.2.2014). Auch gegenüber dem beobachtenden Abwarten konnte für Enzalutamid ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 18.6.2015). Der Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid wurde für 2 Patientengruppen gegenüber der patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel bzw. gegenüber Best-Supportive-Care mit Beschluss vom 17.10.2019 als nicht belegt bewertet.

In den nationalen und internationalen Leitlinien werden für das vorliegend formulierte Anwendungsgebiet die Arzneimittel Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid oder Docetaxel empfohlen. Es liegen jedoch keine Empfehlungen für eine bevorzugte Therapiesequenz vor, weshalb derzeit auch kein einheitlicher Behandlungsstandard für die betreffende Patientenpopulation benannt werden kann. Des Weiteren sind die unterschiedlichen Vortherapien der Patienten, u.a. eine vorangegangene Chemotherapie (insbesondere mit Docetaxel) zu beachten. Auf dieser Grundlage wird eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß vorliegenden Leitlinien kommt einer Strahlentherapie in der vorliegenden Therapiesituation zur spezifischen Behandlung symptomatischer ossärer Metastasen und nur als Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzepts eine Bedeutung zu. Vor diesem Hintergrund stellt die Strahlentherapie keine Option innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wie folgt bewertet:

<u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2- mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/ oder Enzalutamid</u>

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der offenen randomisierten, kontrollierten Studie PROfound zum Vergleich von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid vor.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und einer Mutation in einem Gen, welches in die homologe Rekombinationsreparatur (HRR) involviert ist, eingeschlossen. Zudem musste die Erkrankung

unter Vortherapie mit einer neuen hormonellen Substanz progredient sein. Die Vorbehandlung war zunächst auf das metastasierte Stadium beschränkt. Mit der Protokolländerung vom 04.06.2018 wurden im Studienverlauf auch Patienten mit einer Vorbehandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms – ohne weitere Einschränkung auf das metastasierte Stadium – eingeschlossen. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine radiologische Progression bei bestehender ADT (Androgendeprivationstherapie; medikamentöse oder chirurgische Kastration) aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 387 Männer eingeschlossen, welche je nach Mutation Kohorte A (BRCA1, BRCA2, Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)) oder Kohorte B (andere in der HRR involvierte Gene) zugeordnet wurden. Innerhalb der Kohorten wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Olaparib oder der entsprechenden Therapie nach Wahl der Ärztin oder des Arztes (Abirateron oder Enzalutamid) randomisiert zugeteilt. Die Therapie mit sowohl Olaparib als auch Abirateron oder Enzalutamid erfolgte jeweils unter Fortführung der bestehenden Androgendeprivationstherapie (ADT), sofern keine beidseitige Orchiektomie vorlag. Die Behandlung mit Abirateron wurde zusätzlich mit Prednison oder gegebenenfalls Prednisolon kombiniert. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation vor. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 160 Patienten, davon 102 Patienten im Interventionsarm und 58 Patienten im Vergleichsarm.

Bis zum 1. Datenschnitt sollte die Behandlung mit der Studienmedikation so lange fortgesetzt werden, bis die radiologische Progression durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 bzw. PCWG3-Kriterien bestätigt wurde. Nach diesem Zeitpunkt fand die Beurteilung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt statt. Weitere Abbruchkriterien waren eine nicht akzeptable Toxizität, das Auftreten eines myelodysplastischen Syndroms MDS oder einer akuten myeloischen Leukämie, die Entscheidung des Patienten, eine eindeutige klinische Progression oder der Beginn einer nicht erlaubten Krebstherapie.

Die Wahl der Folgetherapien lag im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes. Für Patienten aus dem Vergleichsarm war es möglich, nach Krankheitsprogression Olaparib zu erhalten. Zum 2. Datenschnitt hatten 69 % der Patienten im Vergleichsarm Olaparib erhalten. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war Olaparib als Folgetherapie keine zugelassene Therapieoption.

Primärer Endpunkt der Studie ist das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 20.3.2020 herangezogen, bei dem es sich um die geplante finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ungefähr 146 Todesfällen handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie PROfound nur für die Teilpopulation der Patienten, für die patientenindividuell Abirateron und Enzalutamid am besten geeignet ist, umgesetzt. Für die Patientenpopulation, für die im Rahmen der Patientenindividuellen Therapie Docetaxel oder Cabazitaxel am besten geeignet ist, hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt. Da jedoch keine hinreichend geeigneten Kriterien für eine Aufteilung der Patientengruppe in Patienten, für die patientenindividuell Abirateron oder Enzalutamid am besten geeignet ist, und Patienten, für die patientenindividuell Docetaxel oder Cabazitaxel am besten geeignet ist, festgestellt werden können, werden die vorliegenden Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie PROfound definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib.

Die erzielte Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) stellte den primären Endpunkt der Studie PROfound dar und wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur radiologisch festgestellten Progression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Erhebung war unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumortherapie erhielt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR).

Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid.

Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Schmerz (BPI-SF)

In der Studie PROfound wurde eine Erhebung der Schmerzen mittels des Fragebogens Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) durchgeführt.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur ersten Schmerzprogression“, operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur einfachen Schmerzprogression gemäß Frage 3 des BPI-SF (stärkster Schmerz) um ≥ 2 Punkte, dar.

Den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und/oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt.

Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung beim Endpunkt „stärkster Schmerz“ durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid.

Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6)

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlimmerung des Schmerzes“, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung des Schmerzes gemäß der Fragen 3-6 des BPI-SF (stärkster, geringster, durchschnittlicher und momentaner Schmerz) um ≥ 2 Punkte, dar.

Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung beim Endpunkt „Schmerzintensität“ durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich Abirateron oder Enzalutamid. Der Endpunkt „Schmerzintensität“ wird ergänzend dargestellt.

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

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen (Mixed Model for repeated Measurements-Analysen) zur „mittleren Änderung der Beeinträchtigung durch Schmerzen“ zum Ausgangswert dar.

Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges’g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2]. Damit lässt sich für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ ein relevanter Effekt zum Vorteil von Olaparib ableiten.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer klargestellt, dass in den im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ nur diejenigen Beobachtungen berücksichtigt wurden, wenn zu der jeweiligen Visite ≥ 25 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Studienbeginn aufwiesen. In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen nachgereicht, in denen alle Visiten berücksichtigt werden. Den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und/oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt. Für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ zeigt sich auch auf Basis der nachgereichten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib.

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Der Endpunkt „symptomatische skelettbezogene Ereignisse“ ist ein kombinierter Endpunkt, zusammengesetzt aus den vier Einzelkomponenten „neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen“, „Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome“, „Auftreten einer Rückenmarkskompression“ und „orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen“.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Einzelkomponente, dar.

Für die Einzelkomponente „Auftreten einer Rückenmarkskompression“ zeigte sich ein Vorteil für Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid. Hinsichtlich der Einzelkomponenten „neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen“, „Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome“ und „orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie PROfound wurde der Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen und Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, dar. Diese werden nicht herangezogen, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30% beträgt und damit für die vorliegende Nutenbewertung nicht verwertbar ist.

Fazit zur Morbidität

In der Gesamtschau liegen bei den patientenberichteten Endpunkten „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ sowie bei dem Endpunkt „Auftreten einer Rückenmarkskompression“ Vorteile zugunsten von Olaparib vor. Zum Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der Skala EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Insgesamt lässt sich ein relevanter Vorteil im therapeutischen Nutzen für Olaparib in der Kategorie Morbidität ableiten.

Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PROfound mittels des Fragebogens FACT-P erhoben.

Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen und Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, dar. Diese werden nicht herangezogen, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30% beträgt und damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar ist.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

In der Studie PROfound haben 97,1 % der Patienten im Interventionsarm und 89,7 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren.

Schwerwiegende UE

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen UE

Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine Daten vorgelegt. In seiner schriftlichen Stellungnahme erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass die Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund eines geringen Anteils von Patienten, die in die Auswertung eingehen, nicht verwertbar seien und verweist zu Details auf den Studienbericht. Der G-BA ist der Ansicht, dass die Daten zum Endpunkt PRO-CTCAE grundsätzlich verwertbar wären bezogen auf den Anteil, der in die Auswertung eingehenden Patienten. Es liegen jedoch lediglich deskriptive Angaben vor, die sich zudem auf die gesamte Studienpopulation beziehen. Angaben zur relevanten Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation sind indes nicht dargelegt.

Für die Nutzenbewertung liegen daher keine verwertbaren Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE vor.

Spezifische UE

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Bei Betrachtung der spezifischen UEs im Detail zeigt sich für die spezifischen UEs „Anämie“ (PT, schwere UEs) und „Übelkeit“ (PT, schwere UEs) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid. Zu den spezifischen UEs „MDS“ (PT, UEs) und „AML“ (PT, UEs) liegen keine Daten vor. Für das spezifische UE „Pneumonitis“ (PT, UEs) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib im Detail bei den spezifischen UEs „Anämie“ und „Übelkeit“. Insgesamt wird weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Olaparib im Bereich der unerwünschten Ereignisse festgestellt.

<u>Gesamtbewertung</u>

Für die Nutzenbewertung von Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit BRCA1/2-Mutation hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie PROfound zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie PROfound nur für die Teilpopulation der Patienten, für die patientenindividuell Abirateron und Enzalutamid am besten geeignet ist, umgesetzt. Aufgrund nicht hinreichend geeigneter Kriterien für eine Aufteilung der Patientengruppe in Patienten für die Abirateron oder Enzalutamid bzw. Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, werden die vorliegenden Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid, welcher als deutliche Verbesserung gewertet werden kann.

Im Bereich der Morbidität zeigte sich bei den Endpunkten „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ sowie bei der Endpunktkomponente „Auftreten einer Rückenmarkskompression“ ein Vorteil für die Behandlung mit Olaparib. Insgesamt lässt sich ein Vorteil für Olaparib ableiten.

Für die Kategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen lässt sich trotz der Nachteile bei den spezifischen UEs „Anämie“ und „Übelkeit“ insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Olaparib feststellen.

In der Gesamtschau zeigt sich für Olaparib eine deutliche Verbesserung beim Gesamtüberleben sowie weitere relevante Vorteile bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität. Bei den Nebenwirkungen lassen sich weder Vor- noch Nachteile ableiten. Daher lässt sich insgesamt trotz der nicht verwertbaren Daten zur Lebensqualität für Olaparib zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit BRCA1/2-Mutation ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u>

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie PROfound.
Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben aufgrund der hohen Cross-Over-Rate vom Vergleichsarm in den Interventionsarm als hoch eingestuft.

Diesbezüglich wird jedoch nicht von einer derart relevanten Unsicherheit ausgegangen, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.
Alle weiteren Endpunkte weisen aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential auf.
Eine relevante Unsicherheit liegt dahingehend vor, dass die vorliegende Datengrundlage nur den Vergleich mit einem Teil der patientenindividuellen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet laut zweckmäßiger Vergleichstherapie umfasst bzw. keine Aussagen zu einem Vergleich mit Taxanen (Docetaxel oder Cabazitaxel) unter Berücksichtigung der Vortherapien ermöglicht.
Diese Limitationen führen insgesamt dazu, dass die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

„Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel, unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen RCT PROfound vor. Im Rahmen der Studie wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nur für die Teilpopulation der Patienten, für die patientenindividuell Abirateron oder Enzalutamid am besten geeignet ist, umgesetzt. Aufgrund nicht hinreichend geeigneter Kriterien für eine Aufteilung der Patientenpopulation, werden die vorliegenden Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Hinsichtlich der Morbidität konnten bei patientenberichteten Endpunkten und der Symptomatik relevante Vorteile für Olaparib festgestellt werden.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder Vor- noch Nachteile für Olaparib.

Die Aussagesicherheit wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, unter anderem da die vorliegende Datengrundlage nur den Vergleich mit einem Teil der patientenindividuellen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet laut zweckmäßiger Vergleichstherapie umfasst bzw. keine Aussagen zu einem Vergleich mit Taxanen (Docetaxel oder Cabazitaxel) unter Berücksichtigung der Vortherapien ermöglicht.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Olaparib einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch liegen bei einzelnen Schritten Unter- oder Überschätzungen vor:

Durch das Heranziehen der 10-Jahres-Prävalenz wurden die Patienten nicht berücksichtigt, die seit mehr als 10 Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt sind.

Beim Anteilswert der Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) liegt unter Berücksichtigung der Herleitung der Zielpopulation aus vorangegangenen Verfahren eher eine Überschätzung vor. Für die untere Grenze des Anteilswerts ist von einer Überschätzung auszugehen, da ausschließlich die aktuellsten sich in Behandlung befindenden medikamentös behandelten Patienten erfasst wurden, bei denen der Anteil der Patienten mit mCRPC höher als bei Berücksichtigung aller Patienten mit Prostatakarzinom liegen kann. Für die obere Grenze des Anteilswerts ist ebenso von einer Überschätzung auszugehen, da ausschließlich Patienten erfasst wurden, die eine aktive oder palliative Behandlung erhielten und vermutet wird, dass Patienten mit mCRPC vergleichen mit Patienten in einem früheren Erkrankungsstadium häufiger eine Praxis aufsuchen.

Für den Anteil der Patienten mit mCRPC, die eine Vorbehandlung mit einer neuen hormonellen Therapie erhalten haben, wird von einer Unterschätzung ausgegangen, da ausschließlich die direkt vorangegangene Therapie medikamentös behandelter Patienten erfasst wurde.

Zudem ist der Anteilswert der Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. März 2021):

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

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

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

Vor Einleitung der Therapie mit Lynparza muss bei Patienten mit BRCA1/2-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation nachgewiesen werden. Der BRCA1/2-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Patienten, die positiv auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
LHRH-Analogon				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LHRH-Analogon				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patient/ Jahr
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Enzalutamid + LHRH-Analogon				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LHRH-Analogon				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon				
Cabazitaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

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

[2] Statistisches Bundesamt: Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung, Wiesbaden 2018. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1.460 x 150 mg
LHRH-Analogon					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon					
Abirateronacetat	1.000 mg	1.000 mg	2 x 500 mg	365	730 x 500 mg
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
LHRH-Analogon					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Enzalutamid + LHRH-Analogon					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1.460 x 40 mg
LHRH-Analogon					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon					
Cabazitaxel	25 mg/m² KG = 51 mg	51 mg	1 x 60 mg	17,4	17,4 x 60 mg
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon					
Docetaxel	75 mg/m² KG = 153 mg	153 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Prednisolon oder Prednison	5 mg	5 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib	112 FTA	5.616,98 €	1,77 €	317,51 €	5.297,70 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	571,38 €	1,77 €	31,02 €	538,59 €
Buserelin 9,45 mg	2 FER	1.027,87 €	1,77 €	56,30 €	969,80 €
Goserelin 10,8 mg	2 IMP	1.013,29 €	1,77 €	55,49 €	956,03 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,51 €	1,77 €	86,93 €	641,81 €

Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,17 €	1,77 €	51,66 €	890,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat	56 FTA	3.518,47 €	1,77 €	0,00 €	3.516,70 €
Prednisolon 10 mg[3]	100 TAB	17,54 €	1,77 €	0,51 €	15,26 €
Prednison 10 mg[3]	100 TAB	20,96 €	1,77 €	0,78 €	18,41 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	571,38 €	1,77 €	31,02 €	538,59 €
Buserelin	2 FER	1.027,87 €	1,77 €	56,30 €	969,80 €
Goserelin	2 IMP	1.013,29 €	1,77 €	55,49 €	956,03 €
Leuprorelin	2 IMP	730,51 €	1,77 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin	1 TRS	944,17 €	1,77 €	51,66 €	890,74 €
Enzalutamid	112 FTA	3.455,99 €	1,77 €	0,00 €	3.454,22 €
Cabazitaxel	1 IFK	3.573,61 €	1,77 €	172,13 €	3.399,71 €
Docetaxel	1 IFK	1.397,36 €	1,77 €	175,44 €	1.220,15 €
Prednisolon 5 mg[3]	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
Prednison 5 mg[3]	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IFK = Konzentrat zur Herstellung eine Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der

[3] Festbetrag

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Dezember 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. April 2021 statt.

Mit Schreiben vom 27. April 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Mai 2021 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. November 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Mai 2021 18. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung)

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch Bekanntmachung vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 08.09.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gemäß dem Beschluss vom 16. Januar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Olaparib

Beschluss vom: 3. Juni 2021
In Kraft getreten am: 3. Juni 2021
BAnz AT 17.09.2021 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. November 2020):

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[4]

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

[4] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-106) und dem Addendum (A21-51) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bei den Schmerzen (stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch Schmerz) und den symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen (Auftreten einer Rückenmarkskompression)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Nachteile bei den spezifischen UEs (Anämie, Übelkeit)

Erläuterungen:

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

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

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

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

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie PROfound:

Olaparib + Androgendeprivationstherapie (ADT) *vs.* Abirateron + Prednison oder Prednisolon + ADT *oder* Enzalutamid + ADT

Studiendesign: randomisiert, parallel, offen

2. Datenschnitt vom 20.03.2020

Relevante Teilpopulation: Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation

Mortalität

Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
	102	20,1 [17,3; 26,8] *53 (52,0)*	58	14,4 [10,7; 18,9] *41 (70,7)*	0,60 [0,40; 0,91]; 0,0117 AD: 5,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	102	9,8 [7,6; 11,3] *62 (60,8)*	58	3,0 [1,8; 3,5] *51 (87,9)*	0,19 [0,12; 0,29]; < 0,0001 AD: 6,8 Monate
Symptomatik					
Schmerz (BPI-SF)					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	102	22,8 [14,5; n. b.] *25 (24,5)*	58	5,5 [2,6; n. b.] *19 (32,8)*	0,35 [0,18; 0,67]; < 0,001
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6; ergänzend dargestellt)	102	n. e. *19 (18,6)*	58	5,5 [3,6; n. b.] *15 (25,9)*	0,33 [0,15; 0,69]; 0,002

Endpunkt	Olaparib + ADT			Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges´ g
Schmerz (BPI-SF)							
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g)	76	1,68 (2,18)	−0,05 (0,12)	45	1,79 (2,15)	1,13 (0,24)	−1,18 [−1,72; −0,65]; < 0,001 Hedges' g: −0,91 [−1,30; −0,52]

Endpunkt	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomatische skelettbezogene Ereignisse					
symptomatische skelettbezogene Ereignisse	102	n. e. *18 (17,6)*	58	n. e. *12 (20,7)*	0,64 [0,31; 1,39]; 0,255
Endpunktkomponenten:					
neue symptomatische, pathologische Knochen-frakturen	102	n. e. *5 (4,9)*	58	n. e. *4 (6,9)*	0,56 [0,15; 2,31]; 0,310
Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome	102	n. e. *15 (14,7)*	58	n. e. *8 (13,8)*	0,88 [0,38; 2,20]; 0,862
Auftreten einer Rückenmarks-kompression	102	n. e. *4 (3,9)*	58	n. e. *7 (12,1)*	0,28 [0,07; 0,92]; 0,026
orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochen-metastasen	102	n. e. *1 (1,0)*	58	n. e. *2 (3,4)*	0,22 [0,01; 2,29]; 0,207

Endpunkt	Olaparib + ADT			Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zum Auswert-ungs-zeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zum Auswert-ungs-zeitpunkt	Mittelwert-differenz [95 %-KI] p-Wert Hedges´ g

						MW (SE)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
	Keine verwertbaren Auswertungen.						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	**Olaparib + ADT**			**Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT**			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zum Auswert-ungs-zeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung zum Auswert-ungs-zeitpunkt MW (SE)	Mittelwert-differenz [95 %-KI] p-Wert Hedges´ g
FACT-P							
	Keine verwertbaren Auswertungen.						

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Olaparib + ADT**		**Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	102	0,5 [0,4; 0,9] *99 (97,1)*	58	0,9 [0,7; 1,0] *52 (89,7)*	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	102	n. e. *38 (37,3)*	58	11,1 [6,7; n. b.] *14 (24,1)*	0,99 [0,53; 1,93]; 0,999
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	102	8,3 [5,7; n. b.] *56 (54,9)*	58	12,7 [3,4; n. b.] *23 (39,7)*	0,97 [0,60; 1,63]; 0,887
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	102	n. e. *19 (18,6)*	58	n. e. *6 (10,3)*	1,15 [0,47; 3,23]; 0,689
PRO-CTCAE					
	Keine verwertbaren Auswertungen.				

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
MDS (PT, UEs)					
	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
AML (PT, UEs)					
	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
Pneumonitis (PT, UEs)					
	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
Anämie (PT, schwere UEs)					
	102	n. e. *24 (23,5)*	58	n. e. *1 (1,7)*	11,60 [2,42; 208,02]; 0,003
Übelkeit (PT, UEs)					
	102	14,8 [3,6; n. b.] *47 (46,1)*	58	n. e. *10 (17,2)*	2,79 [1,46; 5,90]; 0,003

[a] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

Verwendete Abkürzungen:
AD: Absolute Differenz; ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EPAR: European Public Assessment Report; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MDS: myelodysplastisches Syndrom; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison/Prednisolon; PRO: Patient-reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

ca. 1490 - 1980 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. März 2021):

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

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

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

Vor Einleitung der Therapie mit Lynparza muss bei Patienten mit BRCA1/2-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation nachgewiesen werden. Der BRCA1/2-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Patienten, die positiv auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib	69.059,30 €
LHRH-Analogon	1.781,48 € - 2.154,36 €
Gesamt	70.840,78 € - 71.213,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon	
Abirateronacetat	45.842,70 €
Prednison oder Prednisolon	55,70 € - 67,20 €
LHRH-Analogon	1.781,48 € - 2.154,36 €
Gesamt	47.679,88 € - 48.064,26 €
Enzalutamid + LHRH-Analogon	
Enzalutamid	45.028,23 €
LHRH-Analogon	1.781,48 € - 2.154,36 €
Gesamt	46.809,71 € - 47.182,59 €
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon	
Cabazitaxel	59.154,95 €
Prednison oder Prednisolon	55,70 € - 67,20 €
Gesamt	59.210,65 € - 59.222,15 €
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon	
Docetaxel	21.230,61 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Prednison oder Prednisolon	95,34 € - 104,17 €
Gesamt	21.325,95 € - 21.334,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

I. **II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.**

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

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Freitag, 17. September 2021
BAnz AT 17.09.2021 B2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung)

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 08.09.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Olaparib gemäß dem Beschluss vom 16. Januar 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Olaparib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. November 2020):

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie:

   Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

   Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

   Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-106) und dem Addendum (A21-51) sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bei den Schmerzen (stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch Schmerz) und den symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen (Auftreten einer Rückenmarkskompression)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Nachteile bei den spezifischen UEs (Anämie, Übelkeit)

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

Studie PROfound:

Olaparib + Androgendeprivationstherapie (ADT) *vs.* Abirateron + Prednison oder Prednisolon + ADT *oder* Enzalutamid + ADT

Studiendesign: randomisiert, parallel, offen

2. Datenschnitt vom 20. März 2020

Relevante Teilpopulation: Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation

Mortalität

	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
	102	20,1 [17,3; 26,8] *53 (52,0)*	58	14,4 [10,7; 18,9] *41 (70,7)*	0,60 [0,40; 0,91]; 0,0117 AD: 5,7 Monate

Morbidität

	Olaparib + ADT		Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	102	9,8 [7,6; 11,3] *62 (60,8)*	58	3,0 [1,8; 3,5] *51 (87,9)*	0,19 [0,12; 0,29]; < 0,0001 AD: 6,8 Monate
Symptomatik					
Schmerz (BPI-SF)					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	102	22,8 [14,5; n. b.] *25 (24,5)*	58	5,5 [2,6; n. b.] *19 (32,8)*	0,35 [0,18; 0,67]; < 0,001
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6; ergänzend dargestellt)	102	n. e. *19 (18,6)*	58	5,5 [3,6; n. b.] *15 (25,9)*	0,33 [0,15; 0,69]; 0,002

Endpunkt	Olaparib + ADT N	Olaparib + ADT Werte Studienbeginn MW (SD)	Olaparib + ADT Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Werte Studienbeginn MW (SD)	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Intervention vs. Kontrolle Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
Schmerz (BPI-SF)							
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g)	76	1,68 (2,18)	−0,05 (0,12)	45	1,79 (2,15)	1,13 (0,24)	−1,18 [−1,72; −0,65]; < 0,001 Hedges' g: −0,91 [−1,30; −0,52]

Endpunkt	Olaparib + ADT N	Olaparib + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomatische skelettbezogene Ereignisse					
symptomatische skelettbezogene Ereignisse	102	n. e. *18 (17,6)*	58	n. e. *12 (20,7)*	0,64 [0,31; 1,39]; 0,255
Endpunktkomponenten:					
neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	102	n. e. *5 (4,9)*	58	n. e. *4 (6,9)*	0,56 [0,15; 2,31]; 0,310
Strahlentherapie zur Verhinderung oder Linderung skelettaler Symptome	102	n. e. *15 (14,7)*	58	n. e. *8 (13,8)*	0,88 [0,38; 2,20]; 0,862
Auftreten einer Rückenmarkskompression	102	n. e. *4 (3,9)*	58	n. e. *7 (12,1)*	0,28 [0,07; 0,92]; 0,026
orthopädisch-chirurgischer Eingriff wegen Knochenmetastasen	102	n. e. *1 (1,0)*	58	n. e. *2 (3,4)*	0,22 [0,01; 2,29]; 0,207

Endpunkt	Olaparib + ADT N	Olaparib + ADT Werte Studienbeginn MW (SD)	Olaparib + ADT Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Werte Studienbeginn MW (SD)	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Intervention vs. Kontrolle Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
	Keine verwertbaren Auswertungen.						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Olaparib + ADT N	Olaparib + ADT Werte Studienbeginn MW (SD)	Olaparib + ADT Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Werte Studienbeginn MW (SD)	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Änderung zum Auswertungszeitpunkt MW (SE)	Intervention vs. Kontrolle Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
FACT-P							
	Keine verwertbaren Auswertungen.						

Nebenwirkungen

Endpunkt	Olaparib + ADT N	Olaparib + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT N	Abirateron + P + ADT oder Enzalutamid + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	102	0,5 [0,4; 0,9] *99 (97,1)*	58	0,9 [0,7; 1,0] *52 (89,7)*	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	102	n. e. *38 (37,3)*	58	11,1 [6,7; n. b.] *14 (24,1)*	0,99 [0,53; 1,93]; 0,999
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	102	8,3 [5,7; n. b.] *56 (54,9)*	58	12,7 [3,4; n. b.] *23 (39,7)*	0,97 [0,60; 1,63]; 0,887
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	102	n. e. *19 (18,6)*	58	n. e. *6 (10,3)*	1,15 [0,47; 3,23]; 0,689
PRO-CTCAE					
	Keine verwertbaren Auswertungen.				
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
MDS (PT, UEs)					
	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
AML (PT, UEs)					
	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
Pneumonitis (PT, UEs)					
	102	k. A.	58	k. A.	k. A.
Anämie (PT, schwere UEs)					
	102	n. e. *24 (23,5)*	58	n. e. *1 (1,7)*	11,60 [2,42; 208,02]; 0,003
Übelkeit (PT, UEs)					
	102	14,8 [3,6; n. b.] *47 (46,1)*	58	n. e. *10 (17,2)*	2,79 [1,46; 5,90]; 0,003

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

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; ADT: Androgendeprivationstherapie; AML: akute myeloische Leukämie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EPAR: European Public Assessment Report; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MDS: myelodysplastisches Syndrom; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison/Prednisolon; PRO: Patient-reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

ca. 1 490 bis 1 980 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lynparza (Wirkstoff: Olaparib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. März 2021):

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

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

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

Vor Einleitung der Therapie mit Lynparza muss bei Patienten mit BRCA1/2-mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation nachgewiesen werden. Der BRCA1/2-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Patienten, die positiv auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2-mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/oder Enzalutamid

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib	69 059,30 €
LHRH-Analogon	1 781,48 € – 2 154,36 €
Gesamt	70 840,78 € – 71 213,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon	
Abirateronacetat	45 842,70 €
Prednison oder Prednisolon	55,70 € – 67,20 €
LHRH-Analogon	1 781,48 € – 2 154,36 €
Gesamt	47 679,88 € – 48 064,26 €
Enzalutamid + LHRH-Analogon	
Enzalutamid	45 028,23 €
LHRH-Analogon	1 781,48 € – 2 154,36 €
Gesamt	46 809,71 € – 47 182,59 €
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon	
Cabazitaxel	59 154,95 €
Prednison oder Prednisolon	55,70 € – 67,20 €
Gesamt	59 210,65 € – 59 222,15 €
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon	
Docetaxel	21 230,61 €
Prednison oder Prednisolon	95,34 € – 104,17 €
Gesamt	21 325,95 € – 21 334,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Olaparib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. Mai 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olaparib
- **Handelsname:** Lynparza
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-615)

Modul 1
(pdf 451.20 kB)

Modul 2
(pdf 522.09 kB)

Modul 3
(pdf 879.62 kB)

Modul 4
(pdf 3.13 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 5.49 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Olaparib (Lynparza)

Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC); BRCA1/2- mutiert (in der Keimbahn und/oder somatisch); progrediente Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit Abirateron und/ oder Enzalutamid

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Olaparib:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Stand der Information: November 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(pdf 1.05 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.04.2021
- Mündliche Anhörung: 27.04.2021
  Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(doc 155.50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.04.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Olaparib - 2020-12-01-D-615*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 27.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.06.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationer
Verfahren vom 15.06.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.07.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.07.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.04.2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

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

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

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	06.04.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.04.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.04.2021
DGHO, DGU	06.04.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.04.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Heisser, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Münz-Wollny, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schlaphoff, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Specht, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Dach, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Simang, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Kirscher, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wacker, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO, DGU						
Grimm, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	06. April 2021
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza®)
Stellungnahme von	*AstraZeneca GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.03.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Olaparib (Lynparza®) Stellung. Olaparib ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (*new hormonal agent*) umfasste, progredient ist (1). **Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V** AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG darin überein, dass ein Zusatznutzen für Olaparib gegenüber der patientenindividuellen Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid vorliegt. Allerdings ist AstraZeneca der Meinung, dass ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen vorliegt, dessen Ausmaß als **beträchtlich** einzustufen ist. Diese Bewertung ergibt sich aufgrund folgender, von der IQWiG-Bewertung abweichender, Einschätzungen: • Das Gesamtüberleben wurde entsprechend der Formatvorlage des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf Basis der zugelassenen Zielpopulation (Patienten mit BRCA1/2-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mutationen) als robuste Hauptanalyse gemäß dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip dargestellt. Diese Analysen sind für die Nutzenbewertung maßgeblich. Unter einer Behandlung mit Olaparib wurde das Mortalitätsrisiko gegenüber dem Vergleichsarm um 40% reduziert, bei einer gleichzeitig klinisch relevanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit um annähernd 6 Monate. Damit ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen. • In der palliativen Therapiesituation der Behandlung des mCRPC ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten Folgen eines der Haupttherapieziele und damit unmittelbar patientenrelevant. Unter Olaparib zeigte sich für den Endpunkt rPFS eine statistisch signifikante und klinisch relevante Risikoreduktion für einen Progress oder Tod von 81% mit einer Verlängerung des medianen rPFS um 6,8 Monate. Dieser positive Effekt setzte sich im PFS2 fort. Für das progressionsfreie Überleben wird somit ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen abgeleitet. • Das patientenberichtete Schmerzempfinden, erhoben über den Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF)-Fragebogen, ist aufgrund der in der Stellungnahme angeführten Schmerzverlaufsdaten als schwerwiegendes/schweres Symptom/Folgekomplikation einzuordnen. Ferner ist die mittlere Schmerzintensität (BPI-SF Item 3-6) direkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da jegliche Vermeidung, Verringerung oder Verschlechterung von Schmerzen patientenrelevant ist. Aufgrund der statistisch signifikanten Behandlungseffekte unter Olaparib mit einer Verzögerung der Schmerzprogression (stärkster Schmerz, BPI-SF Item 3) im	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Median um mehr als 1,5 Jahre, einer Risikoreduktion um 67% für die mittlere Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6), gestützt durch positive Effekte bei der Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g), liegt für das patientenberichtete Schmerzempfinden ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** vor. • Abschließend stellen Anämien und Übelkeit bekannte und therapeutisch adressierbare Nebenwirkungen von Olaparib dar, für die behandelnde Ärzte in der klinischen Praxis über ausreichend Erfahrung verfügen. Das Sicherheitsprofil von Olaparib in der Studie PROfound ist ferner konsistent mit früheren Studiendaten. Insgesamt stellt das vermehrte Auftreten von Anämien und Übelkeit unter Olaparib die Wirksamkeitsvorteile in ihrem Ausmaß **nicht infrage**. Kombiniert mit weiteren positiven Effekten von Olaparib hinsichtlich des Vermeidens von Rückenmarkkompressionen bei gleichzeitigem Erhalt der patientenberichteten Lebensqualität liegt somit, basierend auf der qualitativ hochwertigen, randomisierten, multizentrischen Phase 3 Studie PROfound, in der Gesamtschau ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid vor. Zusätzlich wird in der vorliegenden Stellungnahmen auf die folgenden spezifischen Aspekte eingegangen: - Zensierungsregeln bei patientenberichteten Endpunkten - Beobachtungsdauern bei patientenberichteten Endpunkten - Spezifische Unerwünschte Ereignisse (akute myeloische Leukämie (AML), myelodysplastisches Syndrom (MDS)) - Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15%	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Erläuterung zum Endpunkt PRO-CTCAE - Bestimmung der BRCA-Mutationsrate zur Herleitung der Patientenzahl	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, S. 38	**Das Gesamtüberleben wurde entsprechend der Formatvorlage des G-BA auf Basis der zugelassenen Zielpopulation (Patienten mit BRCA1/2-Mutationen) als ITT-Analyse dargestellt. Diese Analyse ist für die Nutzenbewertung maßgeblich und für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.** IQWiG Nutzenbewertung: Das IQWiG führt aus, dass zum Endpunkt Gesamtüberleben diskrepante Ergebnisse zwischen Modul 4 A und dem European Public Assessment Report (EPAR) vorlägen. Es ginge nicht hervor, warum sich diese unterscheiden, weshalb für die Nutzenbewertung die Ergebnisse aus dem EPAR herangezogen würden. Position von AstraZeneca: Die für die Nutzenbewertung relevante Studie PROfound umfasste Patienten mit Mutationen in 15 verschiedenen Genen, die an der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) beteiligt sind. Im Rahmen des Zulassungsprozesses der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erfolgte eine Zulassung nur für die Patienten, die eine BRCA1/2-Mutationen aufwiesen (2). Die abweichenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben zwischen Modul 4 A und dem EPAR lassen sich durch die unterschiedliche	Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die in Modul 4A vorgelegten Ergebnisse herangezogen.

	Betrachtungsweise der Studienpopulation (Subgruppe im Rahmen des Zulassungsverfahrens versus relevante Zielpopulation im Rahmen der frühen Nutzenbewertung) und die damit verbundenen Unterschiede in der Analysemethodik erklären. Die im EPAR dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf einer Subgruppenanalyse, in der die Patienten mit BRCA1/2-Mutationen gegenüber Patienten mit anderen Mutationen verglichen wurden. Diese Analyse basierte auf einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, d.h. die Analyse erfolgte ohne Adjustierung für die beiden Stratifizierungsfaktoren der Studie ((3), Table 14.2.4.9; und (4), Table 29). Für die Darstellung in Modul 4 A wurden entsprechend der Formatvorlage des G-BA das Gesamtüberleben und alle weiteren Endpunkte auf Basis der zugelassenen Zielpopulation neu berechnet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Formatvorlage des G-BA spezifiziert, dass für jeden Endpunkt **Ergebnisse der ITT-Analyse** vorgelegt werden müssen (Abschnitt 4.3.1.3, (5)). Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde deshalb gemäß der im statistischen Analyseplan (SAP) vordefinierten Studienmethodik für die ITT-Analyse unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell durchgeführt (6). Diese Methodik berücksichtigt daher (im Gegensatz zur zuvor beschriebenen Subgruppenanalyse aus dem EPAR) die Stratifizierungsfaktoren der Studie, was ein angemessenes statistisches Verfahren zur Analyse stratifiziert randomisierter Studien darstellt. Ein entsprechender Verweis wurde im Modul 4 A transparent dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.1, Seite 94) (7). Ferner ist eine ausführliche methodische Erläuterung im Anhang abgelegt ((8), Anhang 1). Abschließend sei erwähnt, dass die genannte Herangehensweise zur Analyse der Zielpopulation bereits in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert wurde (9-11).	

	Vorgeschlagene Änderung Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Gesamtüberleben stellen nach den methodologischen Vorgaben des G-BA und entsprechend der Zielsetzung der Analyse die korrekte Herangehensweise dar. Aus Sicht von AstraZeneca sind deshalb die für das Gesamtüberleben in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse für die Nutzenbewertung maßgeblich. Unter Anwendung der Methodik des IQWiG (12) liegt deshalb für das Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,60 [0,40; 0,91]) ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid vor.	
S. 26ff	**Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) nach BICR sowie das progressionsfreie Überleben 2 (PFS2) sind als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.** IQWiG Nutzenbewertung: Die in der Studie erhobenen und im Dossier dargestellten Endpunkte rPFS und PFS2 werden im Nutzenbewertungsbericht des IQWiG nicht berücksichtigt. Eine Begründung dafür ist der Bewertung nicht zu entnehmen. Position von AstraZeneca: In einer palliativen Therapiesituation, wie der Behandlung des mCRPC, ist das Hinauszögern eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung und der damit assoziierten patientenrelevanten Folgen eines der Haupttherapieziele (13). Eine Progression des metastasierten Prostatakarzinoms geht in der Regel mit einer Verschlechterung der bereits vorhandenen Krankheitssymptome einher oder aber mit der Entwicklung neuer Symptome. Insbesondere Schmerzen und skelettale Ereignisse, die typische	*Progressionsfreies Überleben* Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) stellte den primären Endpunkt der Studie PROfound dar und wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur radiologisch festgestellten Progression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Erhebung war unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Antitumortherapie erhielt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender

	Symptome dieser metastasierten Erkrankung darstellen, führen zu einer eingeschränkten Mobilität, Verlust der Arbeitsfähigkeit sowie der Eigenständigkeit im Alltag (14). Ein Progress bedeutet neben der physischen gleichzeitig auch eine psychische Belastung für die Patienten (15-17). Eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung trägt somit dazu bei, die Lebensqualität der Patienten möglichst lange aufrecht zu erhalten. Die Endpunkte rPFS sowie PFS2 sind deshalb aus Sicht von AstraZeneca unmittelbar patientenrelevant. Vorgeschlagene Änderung: Die Endpunkte rPFS (nach BICR) sowie PFS2 sind in die Nutzenbewertung einzuschließen und in der Kategorie „Morbidität“ für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen. Für das Progressionsfreie Überleben liegt ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid vor.	Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
S. 42-43	**Patientenberichtete Schmerzen, erhoben über den BPI-SF-Fragebogen, sind als schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zu werten** IQWiG Nutzenbewertung: Das IQWiG führt aus, dass keine Informationen dazu vorlägen, welche Werte die Patienten nach Schmerzprogression aufwiesen. Auf Grundlage von Daten zu Studienbeginn ordnet das IQWiG daher die Endpunkte zu Schmerzen, erhoben durch den BPI-SF-Fragebogen, der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zu. Für den Endpunkt ‚stärkster Schmerz‘ (BPI-SF Item 3) leitet das IQWiG auf Grundlage seines Methodenpapiers deshalb einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur ersten Schmerzprogression“, operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur einfachen Schmerzprogression gemäß Frage 3 des BPI-SF (stärkster Schmerz) um ≥ 2 Punkte, dar. Den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und/oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt.

	Position von AstraZeneca: Tumorbedingte Schmerzen, insbesondere Knochenschmerzen, verursacht z.B. durch die in diesem Stadium typischen Knochen-metastasen, zählen zu den patientenrelevantesten Symptomen des mCRPC (18, 19). Die Vermeidung (bzw. das Hinauszögern) des Auftretens und der Verschlimmerung insbesondere starker Schmerzen ist deshalb eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung des mCRPC (13), und zwar unabhängig vom Schweregrad der Schmerzen bei Behandlungsbeginn. Aufgrund starker Schmerzen ist für einen relevanten Anteil der mCRPC Patienten eine Einstellung auf eine schmerzlindernde Therapie mit Opioiden notwendig (13). In der Studie PROfound wurde der Endpunkt Schmerz über den patientenberichteten BPI-SF-Fragebogen erhoben, wobei der stärkste Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden durch das Item 3 auf einer Skala von 0-10 Punkten abgefragt wird. Bei Werten >3 in den einzelnen Schmerzkategorien werden die Lebensqualität und auch der Alltag der Patienten zunehmend aufgrund symptomatischer Schmerzen beeinträchtigt. Werte ab 5 Punkten werden als bedeutsam starke, in der Regel therapiebedürftige Schmerzen kategorisiert (20-22). Bereits zu Studienbeginn berichtete ein Viertel aller eingeschlossenen Patienten einen stärksten Schmerz von ≥5 Punkten. Ferner gaben insgesamt etwa 40% der Patienten im Verlauf der Studie (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Start einer Folgetherapie) einen stärksten Schmerz ≥5 Punkten an, wovon wiederum etwas weniger als die Hälfte dieser Patienten sogar Werte von ≥7 Punkten berichtete. Bei den Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlimmerung der Schmerzen erfuhren, lag der mediane stärkste Schmerz bei 5-6 Punkten, wobei der höchste angegebene Wert 10 Punkte (das Maximum der Skala) betrug. Diese Schmerzverlaufsdaten müssen unter Berücksichtigung der Tatsache betrachtet werden, dass in der Studie PROfound mit	Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung beim Endpunkt „stärkster Schmerz“ durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid.

	Olaparib eine signifikante Verzögerung der Schmerzprogression erreicht wurde. Darüber hinaus war etwa ein Fünftel der Patienten, die zu Studienbeginn keine bis moderate Schmerzen angaben, bereits zu diesem Zeitpunkt auf eine Opioidtherapie eingestellt. Unter Einbeziehung dieser Aspekte lag somit für einen relevanten Teil der Zielpopulation bedeutsam starke Schmerzen im Studienverlauf vor. Da Daten im Zeitverlauf generell maßgeblich für die frühe Nutzenbewertung sind, ist AstraZeneca der Ansicht, dass die angeführten Schmerzverlaufsdaten eine Kategorisierung des Schmerzempfindens, erhoben durch den BPI-SF, als **schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** rechtfertigen. Dies würde auch dem Stellenwert von Schmerzen als eines der relevantesten krankheitsbedingten Symptome des mCRPC sowie dem damit einhergehenden Therapieziel der Vermeidung starker Schmerzen insbesondere im palliativen Setting angemessen Rechnung tragen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Schmerzen sind als **schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen** zu werten. Unter Anwendung der Methodik des IQWiG (12) liegt deshalb für den Endpunkt ‚stärkster Schmerz' (BPI-SF Item 3) ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid vor.	
S. 31, S. 33	**Endpunkt Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3): Anteil von Patienten mit fehlenden Werten aufgrund Zensierung an Tag 1** <u>IQWiG Nutzenbewertung:</u> Das IQWiG führt aus, dass der Anteil an Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und mindestens einem nachfolgenden Zeitpunkt, die an Tag 1 zensiert wurden und daher nicht in die Analyse eingingen, unklar sei.	<u>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)</u> Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur ersten Schmerzprogression", operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur einfachen Schmerzprogression gemäß Frage 3 des BPI-SF (stärkster Schmerz) um ≥ 2 Punkte, dar.

	Position von AstraZeneca: In der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur ersten Schmerzprogression/Stärkster Schmerz wurden Patienten aus folgenden Gründen zu Tag 1 zensiert: 1) Es lag kein Wert zu Baseline vor. 2) Es lagen keine Werte nach der Baseline vor 3) Es lag weder ein Wert zu Baseline noch Werte nach Baseline vor. Die Anzahl der in der Analyse aufgrund von Zensierungen insgesamt nicht berücksichtigten Patienten sind im Anhang 2 dargestellt (8). Im Interventionsarm hatten 6,9% der Patienten keinen Wert zu Studienbeginn sowie 18,6% keinen nachfolgenden auswertbaren Wert. Die korrespondierenden Anteile im Vergleichsarm betrugen 3,4% sowie 13,8%, zuzüglich weiterer 5,2%, für die weder ein Wert bei Studienbeginn noch ein nachfolgender Wert vorlag. Insgesamt waren die Anteile an Patienten, der nicht in der Responderanalyse berücksichtigt wurde, zwischen beiden Armen vergleichbar (Olaparib 25,5%; Vergleichsarm 22,4%). Hierbei gilt es hervorzuheben, dass dies der konservativste Weg ist, bei Ereigniszeitanalysen fehlende Daten zu berücksichtigen und eine Verzerrung der Daten zu minimieren. Die bei diesen Analysen vorgenommene Herangehensweise entspricht ebenfalls der im Studienprotokoll vorgegebenen Methodik. Vorgeschlagene Änderung: Die Anzahl der Patienten, die nicht in die Analyse eingingen, wurde transparent dargestellt. Die Ergebnisse basieren auf mehr als 70% der in die Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer, wobei weniger als 15 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht. Unter Anwendung der Methodik des IQWiG erlauben die eingereichten Responderanalysen der Zeit bis	Den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und/oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt. Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung beim Endpunkt „stärkster Schmerz“ durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid.

	zur ersten Schmerzprogression folglich valide Aussagen über die patientenberichtete Symptomatik.	
S. 5, S. 26, S. 39	**Die Schmerzintensität, erhoben über den BPI-SF-Fragebogen (Items 3-6), ist für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen** IQWiG Nutzenbewertung: Das IQWiG stellt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlimmerung des Schmerzes (Schmerzintensität, BPI-SF Items 3-6) ergänzend dar und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens nicht heran. Position von AstraZeneca: Der GBA stuft verschiedene Aspektes des Schmerzempfindens als patientenrelevant ein, bspw. neben der Vermeidung und späteren Verschlechterung auch die Verringerung von Schmerzen (23). Aus Sicht von AstraZeneca erfasst die Schmerzintensität, die anhand der BPI-SF Items 3-6 einen gewichteten Durchschnitt verschiedener Schmerzen (stärkster, geringster, durchschnittlicher sowie momentaner Schmerz) abbildet, ein ganzheitliches Bild des patientenrelevanten Schmerzempfindens im Sinne der vom G-BA im Beratungsgespräch genannten Aspekte. Eine lediglich ergänzende Betrachtung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erscheint folglich nicht sachgerecht. Vorgeschlagene Änderung: Die Schmerzintensität (BPI-SF Item 3-6) ist patienten- und bewertungsrelevant und analog zur Zeit bis zur ersten Schmerzprogression als schwerwiegendes/schweres Symptom/Folgekomplikation einzuordnen. Basierend auf der im	Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlimmerung des Schmerzes“, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung des Schmerzes gemäß der Fragen 3-6 des BPI-SF (stärkster, geringster, durchschnittlicher und momentaner Schmerz) um ≥ 2 Punkte, dar. Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung beim Endpunkt „Schmerzintensität“ durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich Abirateron oder Enzalutamid. Der Endpunkt „Schmerzintensität“ wird ergänzend dargestellt.

	Dossier übermittelten Daten liegt ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid vor.	
S. 31	**Die Ergebnisse im Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI SF Items 9a-g) unterstützen die weiteren positiven Effekt von Olaparib hinsichtlich des Schmerzempfindens** IQWiG Nutzenbewertung: Das IQWiG sieht für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI SF Items 9a-g) den Zusatznutzen als belegt, der jedoch in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar sei. Es sei unklar, ob Beobachtungen nur dann in der Auswertung berücksichtigt wurden, wenn zu der Visite ≥25% der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Studienbeginn aufwiesen. Position von AstraZeneca: Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI SF Items 9a-g) neu analysiert (siehe Anhang 3, (8)) und alle Visiten berücksichtigt. Die Ergebnisse der nun vorliegenden Analyse sind konsistent mit den Daten aus dem Dossier unter Anwendung der 25%-Regel. Die vorgelegten Daten unterstützen den Zusatznutzen der Endpunkte Zeit bis zur ersten Schmerzprogression sowie Zeit bis zur ersten Verschlimmerung des Schmerzes. Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse im Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz unterstützten den **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** zugunsten von Olaparib im Schmerzempfinden (stärkster Schmerz/Schmerzintensität) im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid.	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen (Mixed Model for repeated Measurements-Analysen) zur „mittleren Änderung der Beeinträchtigung durch Schmerzen“ zum Ausgangswert dar. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges’g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2]. Damit lässt sich für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ ein relevanter Effekt zum Vorteil von Olaparib ableiten. Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer klargestellt, dass in den im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ nur diejenigen Beobachtungen berücksichtigt wurden, wenn zu der jeweiligen Visite ≥ 25 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Studienbeginn aufwiesen. In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen nachgereicht, in denen alle Visiten berücksichtigt werden. Den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und/oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt. Für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ zeigt sich auch auf Basis der nachgereichten Auswertungen ein

		statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib.
S. 24	**Beobachtungsdauern von patientenberichteten Endpunkten** IQWiG Nutzenbewertung: Das IQWiG führt aus, dass laut Modul 4 A die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte nur bis zur Krankheitsprogression erfolgt seien. Eine derartige Auswertung sei nicht sachgerecht, da gemäß Studienprotokoll die Erhebung bis 6 Monate nach Krankheitsprogression erfolgt sei, und somit Auswertungen erforderlich seien, die alle im relevanten Zeitraum erhobenen Daten berücksichtigten. Position von AstraZeneca: Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beruhen entsprechend der Vorgaben des Studienprotokolls auf einer über den radiologischen Krankheitsprogress hinausgehenden Beobachtungsdauer und wurden somit vollumfänglich dargestellt. Lediglich die Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht korrekt in der im Dossier beschrieben. Vorgeschlagene Änderung: Die im Modul 4 des Nutzendossiers dargestellten Analysen wurden sachgerecht durchgeführt, umfassen wie im Studienprotokoll beschrieben den gesamten Erhebungszeitraum der patientenberichteten Endpunkte bis 24 Wochen über den Krankheitsprogress hinaus und wurden gemäß der korrekten Operationalisierung im Modul 4 A dargestellt.	*Schmerz (BPI-SF)* Die Endpunkte „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)“ wurden zur Bewertung herangezogen. Der Endpunkt „Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6)“ wurde ergänzend dargestellt. *FACT-P und EQ-5D VAS* Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen und Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, dar. Diese werden nicht herangezogen, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30% beträgt und damit für die vorliegende Nutenbewertung nicht verwertbar ist. *PRO-CTCAE* Für den Endpunkt PRO-CTCAE hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine Daten vorgelegt. In seiner schriftlichen Stellungnahme erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass die Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund eines geringen Anteils von Patienten, die in die Auswertung eingehen, nicht verwertbar seien und verweist zu Details auf den Studienbericht. Der G-BA ist der Ansicht, dass die Daten zum Endpunkt PRO-CTCAE grundsätzlich verwertbar wären bezogen auf den Anteil, der in die Auswertung eingehenden Patienten. Es liegen jedoch lediglich deskriptive Angaben vor, die sich zudem auf die gesamte Studienpopulation beziehen. Angaben zur relevanten

		Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation sind indes nicht dargelegt. Für die Nutzenbewertung liegen daher keine verwertbaren Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE vor.
S. 7, S. 41, S. 46	**Die spezifischen Nebenwirkungen Anämie und Übelkeit stellen den Zusatznutzen der Wirksamkeitsendpunkte nicht infrage** IQWiG Nutzenbewertung: Das IQWiG führt aus, dass sich für Olaparib nur wenige negative Effekte ergeben. Für die spezifischen unerwünschten Ereignisse (UE) Anämien und Übelkeit besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Olaparib, welcher jedoch die positiven Effekte nicht infrage stellt. Position von AstraZeneca: AstraZeneca stimmt grundsätzlich mit dem IQWiG überein, dass die in der Studie PROfound unter Olaparib aufgetretenen Anämien und Übelkeit die positiven Wirksamkeitseffekte nicht infrage stellen, möchte jedoch zur Einordnung der beobachteten negativen Effekte beitragen. Das Nebenwirkungsprofil von Olaparib in der Studie PROfound war sowohl insgesamt als auch in Bezug auf das Auftreten von Anämien und Übelkeit konsistent mit den Ergebnissen aus früheren Studien und den darin über 2.900 mit Olaparib behandelten Patientinnen und Patienten (1). Anämien gehören dabei zu den bekannten Nebenwirkungen von Olaparib, auf die in der Fachinformation eindeutig hingewiesen wird. Für Die Behandlung der Anämie verfügen die Ärzte über ausreichend klinische Erfahrung und therapeutische Optionen. Wie in der Fachinformation beschrieben, besteht dabei die Möglichkeit einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung und ggf. einer Bluttransfusion zur	In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib im Detail bei den spezifischen UEs „Anämie“ und „Übelkeit“. Insgesamt wird weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Olaparib im Bereich der unerwünschten Ereignisse festgestellt.

	Stabilisierung des Hämoglobinwerts. Ferner wird eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende, engmaschige periodische Kontrollen empfohlen. Dies ermöglicht ein frühzeitiges Erkennen und Monitoring einer Anämie (1). Die im Rahmen der Studie PROfound unter einer Behandlung mit Olaparib aufgetretenen Anämien (sowie auch andere hämatologische Toxizitäten) waren mehrheitlich von geringem Schweregrad (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥3, 24 von 52), es lediglich sechs Fälle schwerwiegender Anämie, keine davon mit tödlichem Ausgang. Lediglich in sechs Fällen führte eine Anämie zum Therapieabbruch. Darüber hinaus gab. Die beobachteten Anämien traten überwiegend im frühen Therapieverlauf auf, zumeist innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate (siehe Kaplan-Meier-Kurven in Modul 4 A (7), S. 320, S. 332 und S. 388). Das vermehrte Auftreten von Übelkeit ist ebenfalls konsistent mit den bisherigen Erfahrungen im Rahmen der Olaparib-Behandlung. Die Fachinformation spezifiziert, dass Übelkeit durch Dosisreduktion, vorübergehende Therapiepausen, oder durch entsprechende Medikation (Antiemetika) gut behandelt werden kann (1). Die in der Studie PROfound berichteten Fälle von Übelkeit unter einer Therapie mit Olaparib waren überwiegend von niedrigem Schweregrad (CTCAE-Grad ≥3, 1 von 47 Ereignissen). Nur ein Fall führte zum Therapieabbruch. Zusammengefasst handelt es sich sowohl bei Anämie als auch bei Übelkeit um bekannte Nebenwirkungen von Olaparib, welche klinisch adäquat adressier- und kontrollierbar sind. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wird keine Änderung vorgeschlagen. Das in der Studie PROfound berichtete Nebenwirkungsprofil von Olaparib stellt den beträchtlichen Zusatznutzen der Wirksamkeitsendpunkte in der Gesamtschau nicht infrage.	

S. 29	**Spezifische UE – MDS, AML und Pneumonitis** IQWiG Nutzenbewertung: Das IQWiG führt aus, dass Ergebnisse für die präspezifizierten UE von speziellem Interesse (UESI) MDS und AML nicht vorlägen. Ferner seien wären die Auswertungen für Pneumonitis nicht verwertbar. Position von AstraZeneca: Weder für MDS noch für AML sind Ereignisse bis zum 30-Tage Safety Follow-Up aufgetreten. Jedoch wurde ein tödlicher Fall von AML bei einem 75-jährigen Mann mit einer gBRCA2-Mutation dokumentiert, welche 54 Tage nach Beendigung der Olaparib-Therapie diagnostiziert wurde (24). Das UESI Pneumonitis setzt sich als Grouped Term aus den Einzel-PT Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung und Strahlenpneumonitis zusammen (25). Im Olaparib-Arm traten 2 Fälle der UESI Pneumonitis auf, beide wurden dem Einzel-PT Pneumonitis charakterisiert. Im Kontrollarm wurden keine Fälle einer UESI Pneumonitis verzeichnet. Eine erweiterte Tabelle mit Auflistung der UESI auf Ebene der Einzel-PT findet sich in Anhang 4 (8). Vorgeschlagene Änderung: Die im Dossier präsentierten Auswertungen zu UESI sind verwertbar. Ein Zusatznutzen oder Schaden basierend auf MDS, AML oder Pneumonitis ist für eine Therapie mit Olaparib im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid nicht belegt.	Spezifische UE Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Bei Betrachtung der spezifischen UEs im Detail zeigt sich für die spezifischen UEs „Anämie“ (PT, schwere UEs) und „Übelkeit“ (PT, schwere UEs) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid. Zu den spezifischen UEs „MDS“ (PT, UEs) und „AML“ (PT, UEs) liegen keine Daten vor. Für das spezifische UE „Pneumonitis“ (PT, UEs) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

S. 29	**Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15% (FACT-P, EQ-5D VAS)** IQWiG Nutzenbewertung: Das IQWiG führt aus, dass die Responderanalysen für die FACT-P sowie EQ-5D Fragebögen nicht herangezogen werden, da das verwendete Responsekriterium (10 Punkte bzw. 7 und 10 Punkte) nicht hinreichend sicher eine für die Patienten spürbare Veränderung abbilde. Position von AstraZeneca: Die Ergebnisse der Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15% für die Skalen des FACT-P sowie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D können den Tabellen im Anhang 5-7 entnommen werden (8). Für die Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Morbidität gemessen am Symptomindex FAPSI-6 (definiert anhand des FACT-P) und der EQ-5D VAS zeigt sich eine Änderung in der statistischen Signifikanz der Ergebnisse durch die Anhebung der Responseschwelle von 10% auf 15%. Mit einer Responseschwelle von 15% liegen für den Symptomindex FAPSI-6 (HR [95%-KI]: 0,57 [0,30; 1,11]; p=0,0872) und für die visuelle Analogskala des EQ-5D (HR [95%-KI]: 0,50 [0,25; 1,05]; p=0,0628) keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den Armen mehr vor. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen an den Subskalen und Scores des FACT-P zeigen sich wie bei den bereits dargestellten Analysen in Modul 4 A mit einer Responseschwelle von 10% keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Vorgeschlagene Änderung: Mit den Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15% liegen sowohl für den patientenberichteten Gesundheitszustand	*FACT-P und EQ-5D VAS* Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen und Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung, dar. Diese werden nicht herangezogen, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30% beträgt und damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar ist.

	(EQ-5D VAS) als auch für die patientenberichtete Lebensqualität (FACT-P) für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.	
	Erläuterung zum PRO-CTCAE Fragebogen <u>IQWiG Nutzenbewertung:</u> Das IQWiG führt aus, dass zu den PRO-CTCAE keine Ergebnisse vorlägen. <u>Position von AstraZeneca:</u> Das Instrument PRO-CTCAE wurde nur in Ländern erhoben, in denen eine Übersetzung in Landessprache vorlag, weshalb entsprechende Daten bei weniger als der Hälfte der in die Studie PROfound randomisierten Patienten erfasst wurden. Für Details wird auf den Studienbericht verwiesen ((25) und (26), Table 14.2.11.4.1). Gemäß IQWiG Methodik fließen Ergebnisse in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70% der in die Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer basieren (12). Darüber hinaus wurden sämtliche der durch das Instrument PRO-CTCAE erfassten Aspekte auch im Rahmen der in Modul 4 A präsentierten Daten zur Sicherheit (UE) vollumfassend dargestellt und adressiert. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Im Nutzendossier wurden alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Daten dargestellt.	*PRO-CTCAE* Für den Endpunkt PRO-CTCAE hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine Daten vorgelegt. In seiner schriftlichen Stellungnahme erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass die Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund eines geringen Anteils von Patienten, die in die Auswertung eingehen, nicht verwertbar seien und verweist zu Details auf den Studienbericht. Der G-BA ist der Ansicht, dass die Daten zum Endpunkt PRO-CTCAE grundsätzlich verwertbar wären bezogen auf den Anteil, der in die Auswertung eingehenden Patienten. Es liegen jedoch lediglich deskriptive Angaben vor, die sich zudem auf die gesamte Studienpopulation beziehen. Angaben zur relevanten Teilpopulation der Patienten mit BRCA1/2-Mutation sind indes nicht dargelegt. Für die Nutzenbewertung liegen daher keine verwertbaren Ergebnisse zum Endpunkt PRO-CTCAE vor.

S. 52, S. 57	**Die Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn sind in der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt** <u>IQWiG Nutzenbewertung:</u> Das IQWiG merkt an, dass bei der Herleitung der Patientenanzahl in der GKV-Zielpopulation die Patienten mit einer BRCA1/2 Mutation der Keimbahn nicht berücksichtigt wurden, was zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen könnte. <u>Position von AstraZeneca:</u> Zur Bestimmung des Anteilswertes der Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation wurde das Ergebnis der Screeninguntersuchung der zulassungsbegründenden PROfound-Studie herangezogen (27). Dort wurde ein eigens entwickelter Next Generation Sequencing Assay eingesetzt, um Patienten mit Mutationen der an der HRR beteiligten Genen zu identifizieren. Bei diesem FoundationOne CDx Test handelt es sich um einen inzwischen von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) explizit als „Companion Diagnostic“ für Olaparib zugelassenen Test, der gezielt eingesetzt werden kann, um Patienten zu identifizieren, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Olaparib in Frage kommen. Untersucht wird aus Formalin-fixierten Tumorgewebeproben gewonnene DNA, wobei der Test nur das Vorliegen entsprechender Mutation(en) nachweist, aber nicht unterscheiden kann, ob die Mutation bereits in der Keimbahn vorhanden war. Eine in der Keimbahn vorhandene Mutation liegt auch in den somatischen Zellen vor. Durch die Untersuchung des Tumorgewebes werden also sowohl Keimbahn- als auch somatische Mutationen detektiert (28, 29). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei der Bestimmung der Zielpopulation wurden die Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation in der Keimbahn berücksichtigt.	Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch liegen bei einzelnen Schritten Unter- oder Überschätzungen vor: Durch das Heranziehen der 10-Jahres-Prävalenz wurden die Patienten nicht berücksichtigt, die seit mehr als 10 Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt sind. Beim Anteilswert der Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) liegt unter Berücksichtigung der Herleitung der Zielpopulation aus vorangegangenen Verfahren eher eine Überschätzung vor. Für die untere Grenze des Anteilswerts ist von einer Überschätzung auszugehen, da ausschließlich die aktuellsten sich in Behandlung befindenden medikamentös behandelten Patienten erfasst wurden, bei denen der Anteil der Patienten mit mCRPC höher als bei Berücksichtigung aller Patienten mit Prostatakarzinom liegen kann. Für die obere Grenze des Anteilswerts ist ebenso von einer Überschätzung auszugehen, da ausschließlich Patienten erfasst wurden, die eine aktive oder palliative Behandlung erhielten und vermutet wird, dass Patienten mit mCRPC vergleichen mit Patienten in einem früheren Erkrankungsstadium häufiger eine Praxis aufsuchen. Für den Anteil der Patienten mit mCRPC, die eine Vorbehandlung mit einer neuen hormonellen Therapie erhalten haben, wird von einer Unterschätzung ausgegangen, da ausschließlich die direkt vorangegangene Therapie medikamentös behandelter Patienten erfasst wurde. Zudem ist der Anteilswert der Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation mit Unsicherheiten behaftet.

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de. [Zugriff am: 16.03.2021]
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR). Lynparza. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0036. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am: 06.04.2021]
3. AstraZeneca. Auszug aus dem Clinical Study Report Addendum zur Studie PROfound (Final Analysis of Overall Survival and Safety Update): Table 14.2.4.9. 2021.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Auszug aus dem EPAR zu Lynparza®. Table 29 auf Seite 80 von 162. Vollständiges Dokument verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff am 06.04.2021). European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0036. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Auszug aus der Dokumentvorlage für Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Version vom 21.02.2019). Abschnitt 4.3.1.3.1. Vollständige Vorlage verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_Anl2_6_Modul4.pdf (letzter Zugriff am 06.04.2021). 2019.
6. AstraZeneca. Auszüge aus SAP (section 4.2.3.3) und CSR (Table 39) zur Studie PROfound. 2021.
7. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza®). Modul 4 A. Stand 30.11.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4300/2020-11-30_Modul4A_Olaparib.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]
8. AstraZeneca GmbH. Anhänge zur Stellungnahme von AstraZeneca zur IQWiG-Nutzenbewertung A20-106. Olaparib (Lynparza®) in der Indikation Prostatakarzinom (mCRPC). 2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB VDurvalumab. Vom 4. April 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3744/2019-04-04_AM-RL-XII_Durvalumab_D-402_BAnz.pdf. [Zugriff am: 06.04.2021]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). Vom 22. März 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3713/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_BAnz.pdf. [Zugriff am: 06.04.2021]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression ≥ 1%). Vom 2. April 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/39-261-4236/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_BAnz.pdf. [Zugriff am: 06.04.2021]

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500. [Zugriff am: 06.04.2021]

13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf. [Zugriff am: 10.02.2020]

14. Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, Linhares Y. Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement. Support Care Cancer. 2015;23(1):237-47.

15. de Freitas HM, Ito T, Hadi M, Al-Jassar G, Henry-Szatkowski M, Nafees B, et al. Patient Preferences for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treatments: A Discrete Choice Experiment Among Men in Three European Countries. Adv Ther. 2019;36(2):318-32.

16. Deimling GT, Bowman KF, Sterns S, Wagner LJ, Kahana B. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. Psychooncology. 2006;15(4):306-20.

17. Eliasson L, de Freitas HM, Dearden L, Calimlim B, Lloyd AJ. Patients' Preferences for the Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: A Discrete Choice Experiment. Clin Ther. 2017;39(4):723-37.

18. Flaig T, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd M, Higano C. Real World Data Analysis of Incident Metastatic (M1) Prostate Cancer (Pc) Patients (Pts): US Claims Database Analysis. Annals of Oncology. 2014;25.

19. Mehtälä J, Zong J, Vassilev Z, Brobert G, Gabarro MS, Stattin P, et al. Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer. PLoS One. 2020;15(2):e0227552.

20. Chow E, Ding K, Parulekar WR, Wong RK, van der Linden YM, Roos D, et al. Revisiting classification of pain from bone metastases as mild, moderate, or severe based on correlation with function and quality of life. Support Care Cancer. 2016;24(4):1617-23.

21. Chow E, Doyle M, Li K, Bradley N, Harris K, Hruby G, et al. Mild, moderate, or severe pain categorized by patients with cancer with bone metastases. J Palliat Med. 2006;9(4):850-4.

22. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singapore. 1994;23(2):129-38.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-249, Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. 2020.

24. AstraZeneca. Auszug aus dem Clinical Study Report Addendum zur Studie PROfound (Final Analysis of Overall Survival and Safety Update): 12.2.3 Adverse Events of Special Interest / 12.2.3.1 Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. 2021.

25. AstraZeneca. Clinical Study Report - A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or

Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations (PROfound). 2019.

26. AstraZeneca. Clinical Study Report - A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations (PROfound) - Section 14.2. 2019.

27. de Bono JS, Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S.K., et al., . Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. 2019. S. v328-9.

28. FMI Germany GmbH. FoundationOne CDx Technical Information. 2021.

29. Foundation Medicine. Pressemitteilung: Foundation Medicine Receives FDA Approval for FoundationOne®CDx as the Companion Diagnostic for LYNPARZA® to Identify Patients with HRR-Mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2020. Verfügbar unter: https://www.foundationmedicine.com/press-releases/d6fffcbf-08ff-45b6-9e4a-9f69536c32ce. [Zugriff am: 16.03.2020]

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	06. April 2021
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza)
Stellungnahme von	*MSD Sharp & Dohme GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 29, Zeile 7-14	Anmerkung: Der pU legt zur Beurteilung der der Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom Ergebnisse des krankheitsspezifischen und validierten Fragebogens FACT-P vor. Dieser Fragebogen wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren als geeignetes patientenrelevantes Instrument zur Betrachtung der krankheitsspezifischen Symptome und patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten akzeptiert. Die MID für die Analyse des FACT-P Total Scores von 10 Punkten ist in der Literatur ausführlich beschrieben und wurde bereits in anderen Verfahren zum Prostatakarzinom von IQWiG und G-BA auch kürzlich anerkannt (1-3). Eine verallgemeinernde Ablehnung einer wissenschaftlich begründeten MID und die Forderung einer, über alle PRO hinweg zu geltende, MID von 15% der Skalenspannweite ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Um eine einheitliche Betrachtung mit bisherigen Verfahren zu gewährleisten, ist MSD der Ansicht, dass die Responderanalyse des FACT-P mit einer MID von 10 Punkten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.	*FACT-P* Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen und Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, dar. Diese werden nicht herangezogen, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30% beträgt und damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar ist.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Literaturverzeichnis

(1) Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health. 2009;12(1):124-129.

(2) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrtionsresistentes Prostatakarzinom) vom 15. Oktober 2020. 2020.

(3) IQWiG-Berichte – Nr. 953. Darolutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-43. Version: 1.0. Stand: 30.07.2020

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06.04.2021
Stellungnahme zu	Olaparib / Lynparza Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen und Progredienz nach hormoneller Behandlung
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.03.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Olaparib (Handelsname: Lynparza) im Anwendungsgebiet des Prostatakarzinoms mit BRCA1/2-Mutationen und Progredienz nach hormoneller Behandlung. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem weiteren zugelassenen Arzneimitteln der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren im Markt (Wirkstoff Niraparib) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.	
<u>Bewertungspraxis des IQWiG aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie – Berücksichtigung von Modul 5</u> Begründet durch die Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die Bewertung des vorliegenden Dossiers durch das IQWiG ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Da Modul 5 integraler Bestandteil des Dossiers ist, wäre die Beachtung der dort eingereichten Unterlagen auch unter angepassten Arbeitsbedingungen während der Pandemie aus Sicht von GSK wichtig. Zusätzlich verzichtet das IQWiG seit Mai 2020 in den veröffentlichten Nutzenbewertungen auf den Abschnitt „*Kommentare zum Dossier des*	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Olaparib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: *GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pharmazeutischen Unternehmers“, welcher üblicherweise alle relevanten Aspekte der Nutzenbewertung beleuchtet. Ein verkürztes Vorgehen der Dossierbewertung durch das IQWiG reduziert die Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Bewertung. Mit dem Wegfall des Abschnittes und die Nichtberücksichtigung von Modul 5 fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil der Nutzenbewertung per se und deren Nachvollziehbarkeit weg. Die ausführliche Bewertung und Kommentierung des Dossiers durch das IQWiG sind auch für das Stellungnahmeverfahren von hoher Relevanz, da dort nur angeführte und nachvollziehbare Kritikpunkte entsprechend adressiert werden können.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Datum	6. April 2021
Stellungnahme zu	Olaparib Prostatakarzinom
Stellungnahme von	*DGHO, DGU*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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

1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Olaparib wird in einer weiteren, neuen Indikation durchgeführt, dem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Olaparib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="3">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Sub-populationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Subgruppen</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td rowspan="2">-</td><td rowspan="2">Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel</td><td rowspan="2">beträchtlich</td><td rowspan="2">Hinweis</td><td>Abirateron oder Enzalutamid geeignet</td><td>gering</td><td>Anhaltspunkt</td></tr>
<tr><td>Docetaxel geeignet</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

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

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind: • Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist PROfound, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 387 Patienten. Die Studie bestand aus 2 Kohorten. Grundlage der Nutzenbewertung von Olaparib ist die Subgruppe der 160 Patienten der Kohorte A, bei denen eine BRCA1- oder BRCA2- Mutation vorlag. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. • Olaparib führte gegenüber dem Kontrollarm (Abirateron oder Enzalutamid) zur statistisch signifikanten Steigerung der radiologischen Ansprechrate und der PSA-Ansprechrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Crossover-Rate möglicherweise unterschätzt. • Olaparib führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen und der Zeit bis zur Schmerzprogression. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht in etwa dem Substanzklassenspektrum beim Einsatz von PARP-Inhibitoren bei gynäkologischen Neoplasien. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib / Bevacizumab in der Erhaltungstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Mit Olaparib steht jetzt bei Patienten mit BRCA1/2-Mutationen eine gezielte Therapie des metastasierten CRPC nach antihormoneller Vorbehandlung mit einer der neuen hormonellen Substanzen zur Verfügung.	
2. Einleitung Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, jährlich werden etwa 60.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren [1, 2, 3]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität. Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.	
3. Stand des Wissens Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonsensitiv. Im fortgeschrittenen Stadium bildet sich unter Androgendeprivationstherapie zunehmend eine Kastrationsresistenz. Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Zur Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [4] - Therapie mit einem GnRH Agonisten, einem GnRH Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiektomie und - PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand und - PSA-Wert ≥2 ng/ml oder - radiologischer Progress und - Testosteronspiegel <50 ng/dl. Ziele der Therapie sind die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen. Zur Verfügung stehen (in alphabetischer Reihenfolge) - Abirateron - Cabazitaxel	Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien kann Patienten, die bereits eine Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung als Erstlinientherapie erhalten haben, in der Zweitlinie eine Sequenztherapie unter Berücksichtigung von Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid oder Docetaxel (oder Radium-223-dichlorid bei ossärer Metastasierung) angeboten werden. In den Leitlinien liegen keine Empfehlungen für eine bevorzugte Therapiesequenz vor. Deswegen kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie mit Docetaxel in der Zweitlinie. Bei nachfolgenden Behand-

Stellungnehmer: DGHO, DGU

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>
- Docetaxel
- Enzalutamid
- Radium-223

Die derzeit in der Konsultation befindliche, aktualisierte S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom hat zur Therapiesequenz nach mindestens einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) die nachfolgenden Empfehlungen verabschiedet. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst.

<table>
<tr><td>Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument..39</td><td>Expertenkonsensbasierte Empfehlung</td><td>neu 2020</td></tr>
<tr><td>Empfehlungsgrad
B</td><td colspan="2">Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.</td></tr>
<tr><td>Level of Evidence
4</td><td colspan="2">Expertenkonsens basierend auf []</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Gesamtabstimmung: 95 %</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>Fehler! Kein Text mit angegebener</td><td>Evidenzbasierte Empfehlung</td><td>neu 2020</td></tr>
</table>
</td><td>lungslinien können die oben genannten und zuvor nicht verwendeten Arzneimittel verabreicht werden. Es gibt keine Daten, die auf eine optimale Behandlungssequenz hinweisen.

Derzeit liegen keine spezifischen Therapieempfehlungen in Abhängigkeit von BRCA- Mutationen vor.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die oben genannten Wirkstoffe Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223-dichlorid bewertet. Hierbei sind die teils unterschiedlichen Anwendungsgebiete zu berücksichtigen, die verschiedene Therapiesituationen sowie teils bestimmte Merkmale adressieren, z.B. einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung. Für Cabazitaxel wurde mit Beschluss vom 29.3.2012 gegenüber Best-Supportive-Care ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. In den jeweiligen Nutzenbewertungen wurde Abirateron gegenüber Best-Supportive-Care bzw. dem abwartenden Vorgehen mit Beschluss vom 29.3.2012 bzw. 4.7.2013 mit einem Hinweis auf einen</td></tr>
</table>

Formatvorlage im Dokument..**40**		
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	
Level of Evidence **1-**	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument..**41**	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**neu 2020**
Empfehlungsgrad **A**	Bei Nachweis einer *BRCA1/2* Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	
Level of Evidence **1-**	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

1.

Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**modifiziert 2020**

beträchtlichen Zusatznutzen bewertet. Enzalutamid zeigte gegenüber Best-Supportive-Care einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 20.2.2014). Auch gegenüber dem beobachtenden Abwarten konnte für Enzalutamid ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 18.6.2015). Der Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid wurde für 2 Patientengruppen gegenüber der patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel bzw. gegenüber Best-Supportive-Care mit Beschluss vom 17.10.2019 als nicht belegt bewertet.

In den nationalen und internationalen Leitlinien werden für das vorliegend formulierte Anwendungsgebiet die Arzneimittel Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid oder Docetaxel empfohlen. Es liegen jedoch keine Empfehlungen für eine bevorzugte Therapiesequenz vor, weshalb derzeit auch kein einheitlicher Behandlungsstandard für die betreffende Patientenpopulation benannt werden kann. Des Weiteren sind die unterschiedlichen Vortherapien der Patienten, u.a. eine vorangegangene Chemotherapie (insbesondere mit Docetaxel) zu beachten. Auf dieser Grundlage wird eine patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel

im Dokument..**1**		
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Cabazitaxel • Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen Fehler! **Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**.2 - Fehler! **Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**.4.	
Level of Evidence **1+**	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument..**2**	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**geprüft 2020**
Empfehlungsgrad **0**	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann (alphabetische Reihenfolge) · Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder · Enzalutamid	

und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß vorliegenden Leitlinien kommt einer Strahlentherapie in der vorliegenden Therapiesituation zur spezifischen Behandlung symptomatischer ossärer Metastasen und nur als Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzepts eine Bedeutung zu. Vor diesem Hintergrund stellt die Strahlentherapie keine Option innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

	angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.
Level of Evidence **1+**	Literatur: Abirateron: [] Enzalutamid []
	Gesamtabstimmung: 100 %

Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument..**3**	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**geprüft 2020**
Empfehlungsgrad **0**	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence **1+**	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument..**4**	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**modifiziert 2020**
Empfehlungsgrad	a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
0	(ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.		
Empfehlungsgrad **A**	b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.		
Level of Evidence **1+**	Literatur: a. [] b. []		
	Gesamtabstimmung: a. 100 %, b. 100 %		
Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument..**5**	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**modifiziert 2020**	
Empfehlungsgrad **0**	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky < 70) kann		

	zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)
Level of Evidence **4**	Expertenkonsens basierend auf Referenzen zu Fehler**! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**.4 und [].
	Gesamtabstimmung: 97 %

Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument..**6**	**Evidenzbasierte Empfehlung**	**geprüft 2020**
Empfehlungsgrad **0**	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung Fehler**! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**.1) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	
Level of Evidence **3**	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

Bisher richtet sich die Indikation zur systemischen antineoplastischen Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach laborchemischen, radiologischen und klinischen Kriterien. Das ändert sich aktuell [5]. In bis zu 30% der Patienten mit Prostatakarzinom werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen [6]. Am häufigsten sind dabei Alterationen im *BRCA2*- (BReast CAncer 2) Gen, aber auch das *BRCA1*-Gen ist betroffen. Dabei können die Genveränderungen sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung aufweisen mit einer erworbenen auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration. Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen weisen ein erhöhtes Risiko für eine Prostatakarzinom-Erkrankung auf; die Prognose der Patienten wird als ungünstiger eingestuft [7, 8]. Gleichzeitig bietet die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle einen Ansatz für gezielte Therapie mit der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) Inhibitoren. PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma- oder Pankreaskarzinom mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen zugelassen. Daten zu Olaparib beim mCRPC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Olaparib beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	rPFÜ[3] (HR[4])	ÜLZ[5] (HR[4])
De Bono, 2020 [9] **Hussain, 2020 [10]**	**mCRPC, *BRCA1*mut, *BRCA2*mut, *ATM*mut**	**Enzalutamid oder Abirateron[6]**	**Olaparib**	**245**	**0 vs 44[7]**	**3,0 vs 9,8** **0,19[8]** **p < 0,0001**	**14,4 vs 20,1** **0,60** **p = 0,0117**

[1] N - Anzahl Patienten; [2] RR – radiologisches Ansprechen in %; [3] rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] in Kombination mit Prednison/Prednisolon [7] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [8] **Hazard Ratio in grüner Farbe -** Vorteil für Neue Therapie;

Auf der Basis dieser Daten wurde Olaparib im Mai 2020 durch die FDA und im November 2020 durch die EMA für das mCRPC zugelassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Olaparib **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)** Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlage der ersten frühen Nutzenbewertung ist PROfound, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 387 Patienten [6]. Die Patienten waren 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert worden. Die Studie bestand aus 2 Kohorten - Kohorte A: Patienten mit BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Mutationen (245 Patienten) - Kohorte B: Defekt der homologen DNS-Rekombination (142 Patienten). Kohorte B ist nicht Teil der Zulassung und dieser Stellungnahme. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Datenschnitt für das Dossier war der 20. März 2020.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Datenschnitt fand sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von Olaparib versus Abirateron / Enzalutamid mit einem Median von 5,7 Monaten, einer Hazard Ratio von 0,60 und p = 0,0117. Im Studiendesign war Crossover (Switching) bei Progress möglich. Eine detaillierte Auflistung der Folgetherapien fehlt im Dossier. Aus dem Text von Modul 4 geht hervor, dass 69% der Patienten im Kontrollarm Olaparib im Progress erhielten. In der Publikation lag der Anteil bei 66% [10]. Dieser hohe Anteil kann zu einer Unterschätzung des Effektes von Olaparib auf die Gesamtüberlebenszeit führen.	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie PROfound definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib. Die erzielte Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate** Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Olaparib mit einer Verlängerung der rPFÜ im Median von 6,8 Monaten, einer Hazard Ratio von 0,19 und p < 0,0001. Nach den Angaben im Dossier des pU wurden im Kontrollarm (Abirateron + Prednison/Prednisolon oder Enzalutamid) keine radiologischen Remissionen erzielt, während die Remissionsrate im Olaparib-Arm	*Progressionsfreies Überleben* Das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS) stellte den primären Endpunkt der Studie PROfound dar und wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur radiologisch festgestellten Progression oder bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Erhebung war

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei 44% lag. Die PSA Ansprechrate, definiert als Rückgang des PSA-Wertes um mindestens 50% lag unter Olaparib bei 57%, im Kontrollarm bei 0%.	unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation abbrach oder vor Progression eine andere Anti-tumortherapie erhielt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels bildgebender Verfahren und auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die Evaluation erfolgte durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheits-progression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels FACT-P, BPI-SF (Schmerzskala) und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib bei der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen und bei der Zeit bis zur Schmerzprogression. In den weiteren Skalen fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.	*FACT-P und EQ-5D VAS* Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer stetige Auswertungen und Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung, dar. Diese werden nicht herangezogen, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30% beträgt und damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar ist. *Schmerz (BPI-SF)*

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)</u> Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur ersten Schmerzprogression“, operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur einfachen Schmerzprogression gemäß Frage 3 des BPI-SF (stärkster Schmerz) um ≥ 2 Punkte, dar. Den vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und/oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt. Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung beim Endpunkt „stärkster Schmerz“ durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6)</u> Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur ersten Verschlimmerung des Schmerzes“, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung des Schmerzes gemäß der Fragen 3-6 des BPI-SF (stärkster, geringster, durchschnittlicher und momentaner Schmerz) um ≥ 2 Punkte, dar. Im Ergebnis zeigt sich eine signifikante Verbesserung beim Endpunkt „Schmerzintensität“ durch die Behandlung mit Olaparib im Vergleich Abirateron oder Enzalutamid. Der Endpunkt „Schmerzintensität“ wird ergänzend dargestellt. <u>Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)</u> Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen (Mixed Model for repeated Measurements-Analysen) zur „mittleren Änderung der

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Beeinträchtigung durch Schmerzen“ zum Ausgangswert dar. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges’g herangezogen. Hierbei liegt das 95 %-Konfidenzintervall der Mittelwertsdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2]. Damit lässt sich für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ ein relevanter Effekt zum Vorteil von Olaparib ableiten. Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer klargestellt, dass in den im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ nur diejenigen Beobachtungen berücksichtigt wurden, wenn zu der jeweiligen Visite ≥ 25 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen Werte für die Veränderung zu Studienbeginn aufwiesen. In seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Auswertungen nachgereicht, in denen alle Visiten berücksichtigt werden. Den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden, weil entweder kein Wert zu Studienbeginn und/oder kein Folgewert vorlag, im Interventionsarm 25,5 % und im Vergleichsarm 22,4 % beträgt. Für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ zeigt sich auch auf Basis der nachgereichten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Olaparib.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag in der Kohorte A bei 52% im Olaparib- und bei 40% im Kontrollarm. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (23%), Fatigue (3%), Übelkeit (2%), Erbrechen (2%), Appetitlosigkeit (2%) und Dyspnoe (2%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 20% im Olaparib- versus 8% im Kontroll-Arm.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Nebenwirkungen in Kohorte A unterscheiden sich nicht von denen in der Gesamtstudie [9].	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist kritisch. Der Vorschlag eines Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen lässt sich angesichts der deutlichen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nicht nachvollziehen. Im Bericht wird vorgeschlagen, die Gruppe von Docetaxel-geeigneten Patienten separat zu bewerten. Es fehlt jedoch der Hinweis, dass 60% der Patienten in PROfound bereits ein Taxan in einer früheren Krankheitsphase (hormonsensitives Prostatakarzinom, Hochrisiko) erhalten hat. Dann müssten Kriterien für eine Retherapie mit Docetaxel definiert werden oder mit Cabazitaxel ein alternatives Taxan eingesetzt werden.	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Nutzenbewertung von Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit BRCA1/2-Mutation hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie PROfound zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie PROfound nur für die Teilpopulation der Patienten, für die patientenindividuell Abirateron und Enzalutamid am besten geeignet ist, umgesetzt. Aufgrund nicht hinreichend geeigneter Kriterien für eine Aufteilung der

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientengruppe in Patienten für die Abirateron oder Enzalutamid bzw. Docetaxel oder Cabazitaxel patienten-individuell am besten geeignet ist, werden die vorliegenden Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens für die gesamte Patientenpopulation im vor-liegenden Anwendungsgebiet heran-gezogen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olaparib gegenüber Abirateron oder Enzalutamid, welcher als deutliche Verbesserung gewertet werden kann. Im Bereich der Morbidität zeigte sich bei den Endpunkten „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ sowie bei der Endpunktkomponente „Auftreten einer Rückenmarkskompression“ ein Vorteil für die Behandlung mit Olaparib. Insgesamt lässt sich ein Vorteil für Olaparib ableiten. Für die Kategorie Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei den Endpunkten zu den Nebenwirkungen lässt sich trotz der Nachteile bei den spezifischen UEs „Anämie“ und „Übelkeit“ insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Behandlung mit Olaparib feststellen. In der Gesamtschau zeigt sich für Olaparib eine deutliche Verbesserung beim Gesamtüberleben sowie weitere relevante Vorteile bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität. Bei den Nebenwirkungen lassen sich weder Vor- noch Nachteile ableiten. Daher lässt sich insgesamt trotz der nicht verwertbaren Daten zur Lebensqualität für Olaparib zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit BRCA1/2-Mutation ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib 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 [11, 12]. ESMO-MCBS v1.1 Olaparib: 3	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Die Zulassung von Olaparib beim metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinom bedeutet eine Öffnung der bisherigen, auf antihormonelle und zytostatische Arzneimittel sowie nuklearmedizinische Verfahren begrenzten Therapieoptionen. In der PROfound-Studie führte Olaparib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Relevante Themen im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung sind: <u>Testung auf BRCA1/2-Mutationen</u> Die Empfehlung zur BRCA1/2-Testung richtet sich an Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen bereits eine Therapie mit neuen hormonellen Substanzen (new hormonal agents) durchgeführt wurde. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Therapie werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Falls eine	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	solche Therapie zuvor nicht eingesetzt wurde, ist diese aufgrund der Einschlusskriterien der PROfound-Studie und dem darauf beruhenden Zulassungstext vor einer *BRCA1/2*-Testung und damit auch vor einem möglichen Einsatz von Olaparib indiziert. Ein Teil der Patienten mit Nachweis BRCA1/2 Mutation wird diese aufgrund einer Keimbahnmutation haben. Vor allem Patienten mit einer hereditären BRCA2-Mutation haben ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem Prostatakarzinom und eine ungünstige Prognose. Mit Olaparib steht jetzt eine gezielte Therapie des metastasierten CRPC nach antihormoneller Vorbehandlung mit einer der neuen hormonellen Substanzen zur Verfügung.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
3. Bokemeyer C et al., Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html
4. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M et al.: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 71:630-642, 2017. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
5. Sokolova AO, Cheng HH: Genetic Testing in Prostate Cancer. Curr Oncol Rep 22:5, 2020. DOI: 10.1007/s11912-020-0863-6
6. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al.: Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 375:443-453, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144
7. Castro E, Goh C, Leongamornlert D et al.: Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. Eur Urol 68:186-193, 2015. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022
8. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al.: Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer Res 16:2115-2121, 2010. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2871
9. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 382: 2091 – 2102, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
10. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 383:2345-2357, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485
11. 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
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310

5.5 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	6.4.2021
Stellungnahme zu	Olaparib (Lynparza)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Olaparib (Lynparza) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Olaparib im neuen Anwendungsgebiet ist u.a. zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz umfasste, progredient ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel fest. In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG für die Patienten, für die Abirateron oder Enzalutamid patientenindividuell am besten geeignet ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich insb. aus Vorteilen beim Gesamtüberleben und der Symptomatik. Die vorgelegte Studie wurde im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid durchgeführt, weswegen das IQWiG den Zusatznutzen auf diese Patienten beschränkt. Für die Patienten, für die Docetaxel oder Cabazitaxel patientenindividuell am besten geeignet ist, sei der Zusatznutzen	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht belegt. Der Hersteller beansprucht hingegen insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Olaparib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Olaparib (D-615)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. April 2021
von 10:01 Uhr bis 11:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht
Frau Dr. Münz-Wollny
Herr Heiser
Frau Dr. Schlaphoff

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

Frau Dr. Dach
Herr Dr. Simang

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Kirscher
Frau Dr. Wacker

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

Frau Prof. Dr. von Amsberg
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir fahren fort mit den mündlichen Anhörungen im Stellungnahmeverfahren nach § 35 a. Wir beginnen mit Olaparib, neues Anwendungsgebiet, jetzt metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. März dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, AstraZeneca, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Urologie, GlaxoSmithKline, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die übliche lästige, aber gleichwohl unvermeidliche Feststellung der Anwesenheit: Es müssten da sein für AstraZeneca Frau Specht, Frau Dr. Münz-Wollny, Herr Heisser und Frau Dr. Schlaphoff, für die DGHO Frau Professor von Amsberg und Herr Professor Wörmann und Herr Professor Grimm für die Deutsche Gesellschaft für Urologie, Herr Rasch vom vfa, Frau Dr. Dach und Herr Dr. Simang von MSD, Herr Dr. Kirscher und Frau Dr. Wacker von GlaxoSmithKline. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, danach würden wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde anschließen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca? – Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. Guten Morgen! – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrtes Gremium! Wir freuen uns über die Möglichkeit, dass wir heute erneut zu Olaparib Stellung nehmen können. Bevor ich fortfahre, möchte ich gerne das Team vorstellen, mit dem ich heute hier bin. Das sind zum einen die zwei Kolleginnen aus der Medizin, Frau Dr. Münz-Wollny und Frau Dr. Schlaphoff, und Herr Heisser und ich repräsentieren den Bereich Marktzugang und Erstattung.

Wie von Herrn Hecken bereits eingangs gesagt, geht es heute um das Prostatakarzinom, genauer gesagt das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom. Das ist neben Mammakarzinom, Ovarialkarzinom und Pankreaskarzinom bereits die vierte Tumorentität, für die Olaparib zugelassen ist.

Ich möchte im Folgenden gerne auf drei Aspekte eingehen. Erstens, kurz zur Erkrankung, Indikation und Olaparib in dieser Indikation, zweitens die Studie PROfound, die heute relevant ist, und die wesentlichen Ergebnisse der Studie und drittens zwei aus unserer Sicht wichtige Aspekte der Nutzenbewertung, die wir gerne erläutern möchten. Aber zunächst zur Erkrankung:

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Circa 12 Prozent aller krebsbedingten Todesfälle sind auf Prostatakarzinom zurückzuführen. Es geht heute um das metastasierte Prostatakarzinom, das heißt, die Patienten haben bereits Fernmetastasen. Am häufigsten sind hier die Knochenmetastasen, die eine starke Schmerzbelastung bei den Patienten verursachen können. Das relative Fünfjahresüberleben in diesem Stadium beträgt circa 52 Prozent. Die Therapie in dem Stadium erfolgt mit einem lediglich palliativen Anspruch. Die

Kastrationsresistenz des Tumors bedeutet, dass trotz der stattgefundenen chirurgischen oder biochemischen Kastration der Tumor nicht mehr auf den Androgen-Entzug anspricht. Darüber hinaus können auch genetische Faktoren die Krankheitsprognose und den Krankheitsverlauf beeinflussen. Zum Beispiel werden die BRCA-Mutationen, die heute auch relevant sind, mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und tendenziell jüngerem Krankheitsalter assoziiert.

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt in diesem Stadium eine systemische Therapie, bestehend zum einen aus den neuen hormonellen Substanzen wie Abirateron oder Enzalutamid, zum anderen können auch Chemotherapien mit einem Taxan eingesetzt werden. Darüber hinaus muss im Hintergrund die Androgen-Entzugstherapie weitergeführt werden. Dabei empfiehlt die Leitlinie keine exakte Therapiesequenz bei der Therapie in diesem Setting. Es wird vielmehr darauf hingewiesen, dass die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung unterschiedlicher patientenindividueller Parameter patientenindividuell zu treffen ist. Aber vielleicht werden wir auch unter Berücksichtigung der neueren Evidenz in Zukunft etwas mehr in der aktualisierten Fassung der Leitlinie zur Therapiesequenz sehen.

Durch Olaparib haben wir jetzt erstmalig eine biomarkerbasierte Therapie in diesem Setting. Grundsätzlich bringt Olaparib durch diesen neuartigen Wirkmechanismus eine neue Behandlungsoption, eben für diese selektierte Patientenpopulation mit. Um für die Behandlung mit Olaparib infrage zu kommen, müssen die Patienten die Labelkriterien erfüllen. Diese sind zum einen der Nachweis der BRCA1- oder BRCA2-Mutation in der Keimbahn oder somatisch. Zum anderen müssen die Patienten mit einem NHA, auf Englisch new hormonal agent oder neue hormonelle Substanz auf Deutsch, bereits behandelt worden sein. Diese sind Abirateron, Enzalutamid oder auch die neu zugelassenen Darolutamid und Apalutamid. Dabei ist zu beachten, dass die Behandlung mit dem NHA nicht nur in dem metastasierten kastrationsresistenten Setting erlaubt ist, sondern diese konnte bereits in dem nichtmetastasierten kastrationsresistenten Setting oder auch in dem metastasierten hormonsensitiven Setting stattgefunden haben. Das letzte Kriterium ist, dass die Patienten auf die NHA-Therapie progredient geworden sind. Das heißt, das Anwendungsgebiet von Olaparib ist unabhängig von der Anzahl der Vortherapien in dem mCRPC Setting, vielmehr geht es darum, dass die Patienten vorher diese NHA-Therapie gehabt haben.

Ich möchte jetzt auf die Studie PROfound eingehen und einige aus unserer Sicht relevante Merkmale erläutern. Die Studie PROfound wurde ursprünglich so designt, dass die Patienten eingeschlossen worden sind, die Mutationen in 15 unterschiedlichen Genen der homologen Rekombinationsreparatur hatten. Die Zulassung erfolgte dann nur für die Patienten mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation; das ist auch die relevante Population für die Nutzenbewertung. Wir haben diese als ITT behandelt und die Auswertung im Dossier so vorgelegt. Die Studie vergleicht Olaparib gegenüber der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus Abirateron oder Enzalutamid. Dabei möchte ich erwähnen, dass auch die Androgen-Entzugstherapie im Hintergrund gelaufen ist. Ich glaube, es reicht aus, dass wir das einmal an der Stelle erwähnen und nicht immer mitführen müssen. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, für die Abirateron und Enzalutamid zu diesem Zeitpunkt die beste Therapieoption darstellten.

Es gibt darüber hinaus zwei weitere relevante Merkmale des Studiendesigns, zum einen das linienagnostische Studiendesign. Das heißt, die Patienten konnten unabhängig von der Therapielinie und unabhängig von der Anzahl der Vortherapien in die Studie eingeschlossen worden sein, und zum anderen ist das zweistufige Screening der Patienten interessant. Die

Patienten wurden im ersten Schritt auf deren Mutation hin selektiert, und im zweiten Schritt, der zeitlich unabhängig von dem ersten Schritt erfolgte, wurden die Patienten gemäß ihrer Einschluss- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Therapieentscheidung des Arztes bezüglich der einzusetzenden Therapie, also Abirateron oder Enzalutamid, wurde dabei vor Randomisierung getroffen. So konnte sichergestellt werden, dass die Patienten die beste Therapieoption erhielten.

Kommen wir zu den Ergebnissen der Studie: Aus unserer Sicht ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens besonders relevant, die unter Olaparib in der PROfound-Studie gezeigt worden ist. Wir sehen hier eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um sechs Monate. Dabei handelt es sich um eine statistisch signifikante und klinisch relevante Risikoreduktion von 40 Prozent. Damit einhergehend war die fast Verdreifachung des progressionsfreien Überlebens von drei Monaten im Kontrollarm auf 9,8 Monate unter Olaparib. Die Risikoreduktion war dabei 81 Prozent. Ich möchte zwei weitere Endpunkte, also Morbiditätsendpunkte, hervorheben, die aus unserer Sicht in dieser Population besonders relevant sind und für die bedeutsame Ergebnisse in der PROfound-Studie gezeigt worden sind. Zum einen ist das die Vermeidung von Rückenmarkskompressionen. Die Rückenmarkskompressionen treten bei circa 12 Prozent aller Patienten mit Prostatakarzinom auf und können erhebliche Schmerzen bei den Patienten verursachen. Darüber hinaus können auch neurologische Symptome damit einhergehen, wie zum Beispiel Taubheitsgefühl, Lähmungen bis hin zur Querschnittslähmung. Es ist offensichtlich, dass diese Symptome zum Verlust der Eigenständigkeit der Patienten im Alltag führen können, sogar bis hin zur Pflegebedürftigkeit. Unter Olaparib konnte in der PROfound-Studie für die Rückenmarkskompressionen eine Risikoreduktion von 72 Prozent gezeigt werden.

Der zweite relevante Punkt ist das Hinauszögern der Schmerzprogression. Wie wir jetzt mehrfach gehört haben, ist Schmerz eine wesentliche Symptomatik in diesem Indikationsgebiet, und unter Olaparib konnte in der PROfound-Studie die Schmerzprogression um etwa 1,5 Jahre im Vergleich zur Kontrollgruppe hinausgezögert werden.

Ich möchte abschließend noch zum Nebenwirkungsprofil kommen: Das, was wir in der PROfound-Studie gesehen haben, ist konsistent mit den Nebenwirkungen, die wir auch aus anderen Studien kennen. Wir sehen in den übergeordneten Kategorien der schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wie auch bei den Therapieabbrüchen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Wenn es um einzelne unerwünschte Ereignisse wie zum Beispiel Anämie oder Übelkeit geht, sehen wir hier ein vermehrtes Auftreten unter Olaparib. Dabei handelt es sich aber um bereits bekannte Nebenwirkungen von Olaparib, die im klinischen Alltag gut behandelbar sind, unter anderem, wie in der Fachinformation beschrieben, durch Dosisreduktion oder Dosisunterbrechungen.

Insgesamt ist wichtig, hervorzuheben, dass diese Nebenwirkungen aus unserer Sicht die bedeutsamen Wirksamkeitsvorteile, die gezeigt worden sind, nicht infrage stellen. Alle diese von mir genannten Punkte stimmen mit der Einschätzung des IQWiG überein. Es gibt jedoch zwei Aspekte, die ich gerne erläutern möchte, bei denen wir eine etwas andere Auffassung vertreten. Zum einen geht es um das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben. Hier haben wir, wie bereits gesagt, im Dossier die BRCA-Population gemäß der geforderten Methodik der Formatvorlage als die ITT dargestellt und entsprechend den Endpunkt ausgewertet. Wir sehen hier im Einklang mit der IQWiG-Methodik einen beträchtlichen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben. Das IQWiG hat in seiner Bewertung die Ergebnisse

aus dem EPAR herangezogen und einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Dabei muss man sagen, dass die Ergebnisse, die im EPAR dargestellt worden sind, die BRCA-Population als eine Subgruppe der ursprünglichen Studienpopulation betrachten, sodass die zugrunde gelegte Statistik an der Stelle etwas anders ist und sich daraus leicht andere Konfidenzintervalle ergeben.

Der zweite Aspekt betrifft den Endpunkt Schmerz. Wir haben hierzu umfassende Daten vorgelegt. Darauf basierend wurde der Zusatznutzen abgeleitet. Das stimmt auch mit unserer Einschätzung überein. Es geht uns vielmehr um die Kategorisierung dieses Endpunktes. Hier haben wir in der Stellungnahme zusätzliche Daten vorgelegt, die zeigen, dass ein relevanter Anteil von Patienten bereits zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studie einen bedeutsam starken Schmerz hatte. Auf der 10-Punkte-Skala hatten die Patienten im Schnitt bis circa fünf Punkte für den Schmerz angegeben, sodass aus unserer Sicht dieser Endpunkt als schwerwiegende Symptomatik einzuordnen ist. Das IQWiG hat in seiner Bewertung diesen Endpunkt als nicht schwerwiegende Symptomatik eingestuft.

Ich komme nun zur Zusammenfassung: Aus unserer Sicht bringt Olaparib wie schon erwähnt eine bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens mit sich, sodass es sich hier um eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt. Wir sehen hier den beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten, für die Abirateron oder Enzalutamid die beste patientenindividuelle Therapie darstellt, als sachgerecht an. – An der Stelle bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und ich glaube, wir gehen zu den Fragen über.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker und betrifft einen wesentlichen Punkt in Ihrer Stellungnahme, nämlich die Bildung von Teilpopulationen in der Dossierbewertung des IQWiG. Wir haben gesehen, dass in der Nutzenbewertung des IQWiG eine getrennte Bewertung vorgenommen worden ist, da nur für die Patienten im Anwendungsgebiet Daten vorliegen, für die Enzalutamid oder Abirateron im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung eine geeignete Therapie darstellt. Das wurde in den schriftlichen Stellungnahmen der Fachgesellschaften kritisiert, und das erstaunt uns ein wenig, weil der von uns festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich patientenindividuelle Therapie, die auch Docetaxel und Cabazitaxel umfasst, von den Fachgesellschaften grundsätzlich zugestimmt wurde. Deshalb wäre ich dankbar, wenn Sie uns vielleicht kurz darstellen könnten, warum Sie dennoch keine separierte Bewertung sehen und wie Sie den Stellenwert der Taxane in der hier konkret zur Bewertung anstehenden Therapiesituation sehen; denn wenn man sagt, die Taxane sind eine relevante und in der Praxis gebräuchliche Therapiesituation, spricht einiges dafür, die getrennte Bewertung, die das IQWiG vorgenommen hat, tatsächlich als richtig anzusehen. Wer kann uns dazu ein wenig Erhellung bringen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht fange ich kurz an, und dann dürfen die beiden übernehmen. – Der erste Punkt ist vielleicht das Sich-Klarmachen, worum es hier geht. Es sind vier Indikationen von Olaparib. Wir sind hier eher da, wo wir beim Mammakarzinom waren, nämlich nichtvorbehandelte Patienten in dieser Rezidivsituation, anders als gestern beim Pankreaskarzinom, wo eine intensive Vorbehandlung und eine hohe Selektion von Patienten stattfand, für die wir eine relativ gute Prognose haben, dasselbe auch beim Ovarialkarzinom, wo auch die drin sind, die auf platin- und taxanhaltige Therapie gut angesprochen haben. Hier geht es sozusagen um die Erstbehandlung, wenn die Situation der Metastasierung da ist ohne

Vorbehandlung. Ganz wichtig erscheint uns noch – ich bin ein wenig erstaunt; nein, ich vergesse die Taxane nicht, Herr Hecken –: Aber 70 Prozent der Patienten haben hier einen Crossover gehabt, das heißt mehr als zwei Drittel der Patienten haben einen Wechsel vom Placebo- in den Olaparibarm gehabt. Das taucht nicht auf. Das ist für uns schon ein wichtiger Punkt, weil unser Eindruck eher war, auch nach der Publikation im Dezember, dass die Hazard Ratio für die Überlebenszeit deutlich unter 0,5 liegt, wenn man das mit einrechnet. Wir haben in dem Dossier keinen einzigen Korrekturhinweis gesehen – – alles, was wir schon einmal diskutiert haben. Das ist nur ein Punkt, aber ich glaube, es ist wichtig für uns, zu sehen, dass wir hier eine ungewöhnlich hohe Wirksamkeit sehen, auch im Vergleich zu den anderen Verfahren. – Das war der Voreinwand. Vielleicht kann man später noch mal darauf eingehen. Ich weiß nicht, ob Frau von Amsberg oder Herr Grimm bezüglich des Stellenwerts der Taxane anfangen darf. Wir haben es gerade bei der S3-Leitlinie rauf- und runterdekliniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Es müsste sich jetzt jemand bewegen, also, Frau von Amsberg oder Herr Grimm. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir haben unterschiedliche Konstellationen, in denen die Patienten hier behandelt worden sind. Ein großer Teil der Patienten hatte schon eine Taxanvortherapie. Die scheiden aus meiner Sicht insofern für diese Alternative eher aus. Dann reden wir im Grunde genommen von den Patienten, die initial ein neues Hormonpräparat gehabt haben. Wir haben in unserer Stellungnahme angemerkt, hier müssten eigentlich Kriterien festgelegt werden, welche Patienten nun Taxan bekommen sollen oder nicht. Wir haben einerseits in die Leitlinie, die noch in der Konsultationsfassung ist, aufgenommen, dass wir einen Wechsel von einem Hormonpräparat zu einem anderen Hormonpräparat nicht mehr so empfehlen. Man muss aber sagen, es ist bisher zumindest eine gängige Praxis gewesen. Wir haben auch während der Konsultationsfassung diesbezüglich Kritik bekommen und in der aktuellen Konsultationsfassung, die wahrscheinlich nächste Woche final herauskommt, dazu einen Aspekt, dass es schon Daten gibt, dass diese Sequenz effektiv ist, wahrscheinlich Abirateron gefolgt von Enzalutamid effektiver als umgekehrt; dazu gibt es zumindest eine Studie. Man kann das schon machen und es wird auch praktiziert, insbesondere bei Patienten, die wenige Symptome haben. Da, denke ich, ist das Hauptproblem: Wie sollen diese Patienten selektiert werden? Wenn ich einen Patienten habe, der zum Beispiel aus der Situation hormonsensitiv kommt oder nichtmetastasiert und dort in dieser Situation ein neues Hormonpräparat bekommen hat, das sind in der Regel asymptomatische oder geringsymptomatische Patienten. Wenn ich diesen Patienten eine Chemotherapie gebe, mache ich sie dadurch symptomatisch. Da ist das Problem: Wie wird die Gruppe, die Docetaxel hätte bekommen sollen, definiert? Welche Kriterien gibt es dafür?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Frau Professor von Amsberg, haben Sie noch Ergänzungen oder Erläuterungen?

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Nein, da kann ich mich im Wesentlichen anschließen. Wir hatten schon gesagt, dass die Daten für die Reexposition mit Docetaxel hätten auch irgendwie einfließen müssen. Die sind nur in winzigen Studien existent, sodass das eigentlich, so wie Herr Grimm das bereits dargestellt hat, eine Definitionsfrage und eine sehr heterogene Gruppe ist. Das new hormonal agent kann in unterschiedlichen Situationen appliziert werden. Da gibt es schon Daten aus unterschiedlichen Studien, dass die Sequenz funktioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Antworten. – Jetzt schaue ich in die Runde. Fragen? – Zunächst Herr Vervölgyi, dann Frau Müller.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte zunächst auf die Ausführungen des pU eingehen, von Frau Specht, nämlich dass wegen des Ausmaßes zum Gesamtüberleben – – Tatsächlich war es so, dass es diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und EPAR gab und erst einmal nicht ersichtlich war, warum die sich unterscheiden. Tatsächlich ist es so, dass wir uns dann auf die Auswertung des EPAR bezogen haben. Sie haben es in der Stellungnahme richtiggestellt oder gesagt, dass das im EPAR die nicht adjustierten Ergebnisse sind, während im Modul 4 die adjustierten sind. Dann ist es offensichtlich so, dass die Angaben im EPAR falsch sind, weil dort in der Fußnote steht, dass es eigentlich auch die adjustierten sein sollen, dass am Ende eine falsche Angabe im EPAR dazu geführt hat. Von daher haben Sie natürlich vollkommen recht.

Ich hätte eine Frage zu dem Schweregrad vom Schmerz, den Sie angesprochen haben. Sie haben Literatur vorgelegt, nach der Sie begründen, warum alles ab fünf Punkte als schwerer Schmerz bezeichnet werden kann. Tatsächlich ist es so, dass beim Prostatakarzinom der Schmerz ein sehr relevanter Endpunkt und sehr belastend für die Patienten ist. Nur geht aus der von Ihnen zitierten Literatur nicht hervor, dass alles ab fünf Punkte im Sinne von schwerwiegend oder schwer bezeichnet werden kann. Wenn man sich die Publikation genauer anschaut, sieht man, dass ab fünf Punkte von einem moderaten Schmerz gesprochen wird und eigentlich erst ab acht bzw. ab neun Punkte sogar erst von einem schweren Schmerz. Deshalb kann ich die Ausführungen dahin gehend nicht ganz nachvollziehen, vor allen Dingen nicht in Bezug auf die Literatur, die Sie zitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? pU? – Herr Heisser.

Herr Heisser (AstraZeneca): Zum letztgenannten Punkt, den Schmerzen: Das ist richtig, die Literatur ist basierend auf Fragebögen, also die patientenberichtete Einstufung der Schmerzen. Es ist auch nicht klar, ab wann nach der Methodik des IQWiG nicht schwerwiegend oder schwerwiegend gilt. Wir möchten festhalten, dass der Zusatznutzen von unserer Seite auf jeden Fall als vorhanden angenommen wird. Es ging nur um die Frage der Kategorisierung. Die Aufbereitung, die wir in der Stellungnahme vorgenommen haben, ist ein Beitrag dazu.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Das wollte ich nicht infrage stellen. Den Zusatznutzen haben wir gesehen, auch anerkannt, er geht in die Gesamtbewertung mit ein. Tatsächlich ist es so: Wir müssen eine Einstufung machen, weil die AM-NutzenV vorsieht, dass es eine Trennung zwischen schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen und Symptomen gibt. Da müssen wir uns auf das stützen, was in der Literatur genannt ist. Wenn in der Literatur steht, ab fünf Punkte ist moderat und das war, wie Sie es in der Stellungnahme klargestellt haben, das, wo sich die Patienten bewegt haben, dann ist es schwer, auf der Basis von einem schweren, schwerwiegenden Schmerz zu sprechen.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich möchte noch etwas zum Thema Schmerz sagen. Das ist etwas, was aus meiner Sicht durch die Knochenschmerzen ein absolut dominantes Symptom bei Patienten mit Prostatakarzinom ist. Als ich mit Urologie angefangen habe, haben wir Situationen erlebt, wo wir so wenige Therapieoptionen hatten, sodass die Patienten wirklich unter stärksten Schmerzen ihre letzten Wochen und Monate verbracht haben. Das haben wir zum Glück durch die vielen neuen Therapieoptionen nicht mehr. Trotzdem darf man nicht vergessen, dass die Patienten heute sehr viel effektiver mit Schmerzmedikamenten eingestellt werden. Das passiert in einem Gesundheitssystem wie unserem mehr oder minder kontinuierlich. Aber auch die Einstellung mit Schmerzmitteln ist für den Patienten mitunter eine Einschränkung. Wenn Sie jemanden mit starken Schmerzmitteln versorgen, das merken die unter Umständen auch, wenn die Morphine erhalten, das schränkt sie dann in anderer Hinsicht ein. Das ist aus meiner Sicht wirklich ein sehr relevanter Endpunkt. Ob die da eine Fünf angeben oder eine Sieben oder Acht – – Acht ist natürlich schlecht, dann haben wir im Grunde als Ärzte versagt und haben die Schmerzmedikation nicht richtig geführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm, für diesen Einwurf. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Ich will noch mal auf den Punkt zurückgehen, den Sie, Professor Hecken, eingangs angesprochen haben, nämlich diese Subgruppe von Patienten, für die Taxane eine geeignete Therapie dargestellt hätte. Ich habe Sie von den Fachgesellschaften jetzt so verstanden – also Frau Professor von Amsberg und Herrn Professor Grimm –, dass Sie zum einen darauf hinweisen – so war es auch in der Stellungnahme –, dass in der Studie, das betone ich mal, ein großer Teil bereits eine Taxanvortherapie bekommen hat. Da ist meine Frage: Inwieweit ist das auch in der Versorgungsrealität so oder spezifiziert in dieser Studie? Also, ist in der Versorgungsrealität in diesem Anwendungsgebiet ein Großteil schon mit Taxanen vortherapiert? Das ist meine eine Frage. Also, wieweit deckt sich die Studie mit der Versorgungsrealität?

Die zweite Frage: Sie hatten in der Stellungnahme sehr stark thematisiert, dass man Kriterien bräuchte, welche Patienten für eine Taxantherapie bzw. eventuell sogar für eine Taxanretherapie infrage kämen. Bei der Eignung für eine Taxantherapie insgesamt ist der ganz relevante Punkt, inwieweit ist der Symptomdruck, sind es asymptomatische oder schwer symptomatische Patienten? Das ist ein bekannter Faktor. Darauf wollte ich hinweisen oder vielleicht noch mal erläutern, dass wir eine patientenindividuelle Therapie und die Forderung danach, dass es eine Multikomparatorstudie ist, nur dann erheben, wenn es Kriterien gibt. Das heißt aber nicht, dass diese Kriterien jetzt in Stein gemeißelt sind, dass zum Beispiel die Vorbehandlung, die hier auch ein wichtiger Punkt ist, die Sie thematisiert haben, das einzige Kriterium ist. Wir hatten das gestern auch bei der Anhörung zu Olaparib – ich hoffe, ich bringe sie jetzt nicht durcheinander –, beim Pankreaskarzinom. Es gibt auch weitere Kriterien, die durch die Kliniker einfließen. Die Forderung, dass man da steinhart Kriterien für eine Eignung für eine Taxanretherapie benennen muss, um eine Subgruppe abzugrenzen, ist eigentlich nicht das Vorgehen, nach dem wir die zVT formuliert haben. Das wollte ich noch mal sagen und bitte um die Beantwortung der Frage: Gibt es in diesem Anwendungsgebiet eine relevante Gruppe, für die Taxane erstmalig oder als Retherapie eine wichtige Therapieoption darstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte beginnen? – Frau von Amsberg oder Herr Grimm? – Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich kann gerne beginnen. – Zum einen würde ich gerne ausführen, dass die Studie das relativ typisch abbildet. Wir haben unterschiedliche Möglichkeiten, bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom Taxane, insbesondere das Docetaxel einzusetzen. Das betrifft einmal die hormonsensitive Situation. Da ist es eine valide Behandlungsoption auch in der S3-Leitlinie mit einer Empfehlung für Patienten mit metastasierter Erkrankung. Dann haben wir das in der Kastrationsresistenz, wobei hier die Unterscheidung zwischen mild und asymptomatisch und den symptomatischen Patienten getroffen wird. Das ist, denke ich, auch das, worauf wir vorhin hinauswollten, dass in dieser Erstlinie der Kastrationsresistenz eigentlich die Taxantherapie hinter die androgenrezeptorgerichteten Medikamente für die milden und asymptomatischen Patienten aufgrund des Nebenwirkungsprofils etwas zurücktritt, weil das von Einschnitt in die Lebensqualität die intensivere Behandlung ist, auch wenn sie sicher gut managbar ist, aber es ist im individuellen Fall mit dem Patienten zu besprechen. Sie dürfen auch unsere Patientenklientel, die wir bei den Prostatapatienten häufig haben, dass das nämlich die älteren komorbiden Patienten sein können, für die eine Taxantherapie durchaus eine erhebliche Herausforderung darstellen kann, bei Ihren Überlegungen bitte nicht außen vor lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Entschuldigung, Herr Wörmann, ich habe übersehen, dass Sie sich schon gemeldet hatten. Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Grimm. – Bitte, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Müller, Sie haben völlig recht, wir verstehen das und haben das aufgrund des Einwandes des IQWiG sehr intensiv für uns diskutiert, auch was die Leitlinie angeht. Da gab es große Kontroversen. Der Punkt, warum es uns so schwerfällt, das als eigenen Standard hinzusetzen, ist, dass das eine sehr heterogene Gruppe von Patienten ist. Die erste Heterogenität kommt dadurch, dass heute relativ viele in der Hochrisikosituation initial das Docetaxel bekommen haben. Es ist inzwischen ein anerkannter Off-label-use. Das ist eine der Indikationen. Das sind vor allem auch die Hochrisikopatienten, die später auch in diese Situation hineinkommen, weil wir vorher nicht wussten, dass sie BRCA-positiv waren, weil nicht alle getestet wurden und dann später die Metastasen haben, die mit der schlechteren Prognose. Innerhalb dieser Gruppe hätten wir jetzt die Diskussion: Kann man die noch einmal mit Docetaxel exponieren? Das ist ein Problem, wenn wir eine Polyneuropathie haben. Oder setzen wir Cabazitaxel ein? Es gibt durchaus Daten, die sagen, dass nach Vorbehandlung mit einem new hormonal agent vielleicht Cabazitaxel günstig wäre. Das muss ich mit Ihnen nicht diskutieren, das war das Paradebeispiel, wo der G-BA entschieden hat, die hohe Toxizität von Cabazitaxel macht sogar eine Abstufung des Zusatznutzens, weil die Toxizität damals als so schwer erachtet wurde. Da gab es das Risiko der Neutropenie, das heißt, wir selektionieren dann auch noch für die etwas fitteren jüngeren Patienten. Wir machen das alles, wir setzen Taxane ein, aber hier Kriterien so festzulegen, dass man das in einer Studie mit der Entscheidung für Enzalutamid oder Abirateron gleichsetzen könnte, das haben wir nicht gekonnt, weil das ein sehr heterogenes Kollektiv ist. Vielleicht kommen wir in unserer Erklärung etwas näher an das, was Sie versuchen, zu eruieren.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, vielleicht noch kurz zur gängigen Praxis: In der Praxis ist es wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils nach wie vor häufig, dass von Abirateron auf Enzalutamid und umgekehrt gesetzt wird oder auch von den anderen neuen Präparaten. Das sehen wir in der Klinik immer wieder, dass das gemacht wird, auch wenn das nicht unsere ganz favorisierte Option ist, unter anderem auf der Basis der Daten der PROfound-Studie oder auch auf einer anderen randomisierten Studie, der CARD-Studie, die zeigt, dass diese Sequenz nicht so wahnsinnig effektiv ist. Was dafür spricht, ist das günstige Nebenwirkungsprofil bisher gewesen. Man muss, denke ich, berücksichtigen, dass durch die neuen Zulassungen praktisch alle Patienten, bevor sie überhaupt ins kastrationsrefraktäre Stadium kommen, nahezu alle ein neues Hormonpräparat gesehen haben. Wir haben jetzt Dalutamid, Apalutamid, Enzalutamid beim nichtmetastasierten kastrationsrefraktären, und bis auf Darolutamid haben wir das Gleiche beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom. Also, diese Präparate rutschen weiter nach vorne. Man wird sehen, welchen Einfluss das am Ende auf die Therapiesequenz hat. Das können wir heute nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Frau Müller, Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Also, näher dran, wollen wir mal so sagen, noch nicht endgültig. – Ich fasse das jetzt mal so zusammen: Die Subgruppe gibt es, für die die Taxane eine relevante Therapieoption darstellen. Sie ist aber relativ klein, auch aufgrund der bereits früher eingesetzten Taxane, und für viele Patienten kämen statt Taxane auch Hormontherapien infrage. Aber es gibt eine Gruppe, die sich dann wiederum nicht aus Ihrer klinischen Sicht so sauber abgrenzen lässt. Fasst das das in etwa zusammen, oder gibt es die Gruppe aus Ihrer Sicht nicht? Dann ist die Frage von Professor Hecken vom Anfang relevant: Was ist mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Sicherlich gibt es Patienten, die für Taxane in Betracht kommen, wenn sie mit einem neuen Hormonpräparat progredient werden, zum Beispiel Patienten, die auf eine neue Hormontherapie in einer frühen Konstellation vielleicht nur sehr schlecht, also sprich: nicht sehr lange ansprechen. Das wären sicherlich Patienten, die man dann bevorzugt auf eine Chemotherapie umsetzen würde.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, es gibt diese Gruppe, sie ist aber sehr schwer zu definieren. Deshalb, glaube ich, ist es für eine Studie sehr schwer machbar, wenn wir ein sehr heterogenes Kollektiv bekommen und ein tendenziell fitteres, was wir natürlich gern haben, aber nicht die Gruppe der Hauptgruppe der Prostatakarzinompatienten erfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Jetzt können wir damit arbeiten, denke ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schau'n wir mal. – Frau Teupen und dann Frau Ossevorth. – Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten noch eine andere Frage, und zwar schreibt das IQWiG, dass die Daten des FAKT-P nicht verwertbar sind. Können Sie etwas zu den Daten zur Lebensqualität sagen, die für uns interessant sind? Und noch eine andere Frage: Der PRO-CTCAE wurde nicht dargestellt, auch im Modul nicht. Können Sie dazu etwas erläutern, weil es hier auch um arzneimittelspezifische Nebenwirkungen geht; vielleicht eine kurze Information, wieso Sie die nicht dargestellt haben? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Heisser.

Herr Heisser (AstraZeneca): Das ist ein sehr valider Punkt. In der Studie PROfound wurden durch diesen FACT-P-Fragebogen umfangreiche Daten zur Lebensqualität erhoben. Der wurde im Nutzendossier auch transparent dargelegt. Tatsächlich ist der Kritikpunkt des IQWiG vor allem auf die Rücklaufquoten bezogen. Wir sehen, zum Start der Studie, also bei Baseline, hatten wir an Rücklaufquoten das Niveau von ungefähr 70 Prozent erreicht und auch keinen größeren Unterschied zwischen den beiden Armen. Was uns wichtig ist: Die Daten liegen auf jeden Fall vor, sie wurden nur aufgrund dieser Situation mit den Rücklaufquoten vom IQWiG nicht herangezogen. – Der zweite Punkt – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Heisser. – Ja, zweiter Punkt.

Herr Heisser (AstraZeneca): Ich könnte auch den zweiten Punkt direkt beantworten. – Zu dem patientenerhobenen Endpunkt gehört, wie angesprochen, auch der PRO-CTCAE; das hatten wir in der schriftlichen Stellungnahme erläutert. Der wurde nur in wenigen Ländern erhoben, weshalb insgesamt weniger als 50 Prozent der Patientendaten vorlagen, also deutlich unterhalb der Grenze des IQWiG, dass ab 70 Prozent die Daten einzuschließen wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Direkt dazu Herr Vervölgyi, dann Frau Ossevorth und Herr Ehrmann.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Darauf wollte ich kurz eingehen. Herr Heisser, Sie haben gerade gesagt, dass der FACT-P wegen der Rücklaufquoten nicht eingeschlossen wurde. In der Tat ist es so, dass für über 30 Prozent keine Werte eingegangen sind. Auch wenn es gleich verteilt ist, ist es trotzdem ein Problem, was die ITT-Auswertung und die Randomisierung angeht. Ob die aufrechterhalten ist, ist auch noch unklar; deshalb haben wir es nicht herangezogen.

Eine Nachfrage habe ich aber zum PRO-CTCAE, weil Sie gerade gesagt haben, es wären nur 50 Prozent eingeschlossen worden. Sie hatten aber in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass das auch nur für wenige infrage kam, also nur wenige Patienten den überhaupt nur erhalten haben, weil es nur für wenige Länder, in denen die Studie durchgeführt wurde, validierte Übersetzungen vom PRO-CTCAE gab. Das bedeutet aber, wenn tatsächlich alle Patienten, für die es validierte Übersetzungen gab, den bekommen haben, hätten wir keinen Randomisierungsbruch. Es wären zwar wenige Patienten, aber es wäre trotzdem eine adäquate Auswertung, wenn von den Patienten wiederum viele den Fragebogen ausgefüllt haben. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heisser, können Sie dazu ausführen?

Herr Heisser (AstraZeneca): In der Tat wurde – ich hatte im Sinn – in neun der 20 Länder der Fragebogen erhoben. Der Punkt ist an sich richtig, nur das hätte man dementsprechend auch auswerten können. Nichtsdestotrotz ist diese Regel verletzt, dass wir weniger als 70 Prozent der Studienpopulation abdecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, Sie schütteln mit dem Kopf.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, das wollte ich klarstellen. Die Regeln sind nicht verletzt, weil man dann quasi als großes N die Anzahl der Patienten nehmen muss, die den Fragebogen erhalten haben, und wenn das bezogen auf diese Anzahl über 70 Prozent sind, haben wir damit erst mal kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, 70 von 30 Prozent würde auch reichen.

Herr Dr. Vervölgyi: Richtig, genauso ist es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Merkste, judex non calculat. Ich hätte auch was Anständiges lernen können. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Ossevorth, GKV-SV, und danach Herrn Ehrmann, PatV.

Frau Ossevorth: Vielen Dank. – Ich muss leider noch mal zu den Taxanen zurück, weil ich im Laufe der mündlichen Anhörung mehrfach gehört habe, dass die Patienten durchaus schon im Vorfeld symptomatisch waren, sprich: Schmerzen hatten. Dann wäre doch gegebenenfalls eine Taxantherapie die richtige Therapie der Wahl. Ja, wir haben hier das Problem, dass viele Patienten schon mit Taxan vorbehandelt sind und man die Retherapie nicht in Gänze mit Kriterien versehen kann oder auch nicht weiß, ob man das machen sollte. Mir geht es aber um das Anwendungsgebiet, und das, was Frau Müller angesprochen hat, um die Übertragbarkeit im deutschen Versorgungskontext, sprich: Es wären symptomatische Patienten gewesen, hätte man die nicht vielleicht sogar auch mit einem Taxan behandelt. Also, meine Frage an die Fachgesellschaften und vor allen Dingen die Frage: Wenn man jetzt Olaparib einsetzt und dieses Anwendungsgebiet sieht – die Patienten sind mit einem neuen hormonellen Antihormon vorbehandelt –, welche würde man mit Olaparib behandeln, welche gegebenenfalls mit einem Docetaxel oder welche vielleicht sogar, auch wenn es jetzt schon kritisch gesehen wird, mit einer Retherapie? Also, das ist auch eine Frage, die beantwortet werden muss: Wo wird das Olaparib nachher eingesetzt? Wird es bei allen Patienten, die eine BRCA-Mutation haben, eingesetzt, unabhängig davon, ob sie ein Taxan hätten bekommen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Grimm dazu. – Herr Wörmann, wir verstehen Sie nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung. – Frau Ossevorth, es tut mir leid, wenn ich jetzt nachfrage. Es war vielleicht ein bisschen schnell. Am Anfang klang es so, als wenn Sie sagen, jemand, der mit Schmerzen symptomatisch ist, bekommt ein Taxan. Das ist nicht

richtig. Ich glaube, der Punkt ist, jemand, der symptomatisch ist – so steht es explizit in der Leitlinie, und Herr Grimm hat das so hineingebracht und darf das vielleicht gleich noch mal erläutern –: Wenn Schmerzen neu auftreten, dann bedeutet das die Notwendigkeit eines Therapiewechsels. Das heißt nicht automatisch ein Taxan, das könnte ein anderer new hormonal agent oder eine andere Therapie sein. Das heißt nicht per se, dass dann ein Taxan eingesetzt werden muss. Wenn wir jetzt deutlich über alte Patienten reden, kann es durchaus sein, dass ein Taxan überhaupt nie mehr für die infrage kommt, egal, ob sie es vorher bekommen haben oder nicht. Das war das, was wir vorhin versucht haben, etwas zu differenzieren. Diese ganz strikte Regel, das und das läuft so, das machen wir nicht so, wollen wir auch nicht, wollen Sie, glaube ich, auch nicht so haben. Ich sage es ein bisschen rigider, als wir in der Realität vorgehen sollen. Also, wenn ein Patient beispielsweise Abirateron bekommen hat, dann können wir auf Enzalutamid wechseln, wenn er Progress hat, auch bei einem symptomatischen Progress. Das heißt nicht per se, dass er Docetaxel oder ein anderes Taxan bekommt. Habe ich Sie da falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Nein, vielen Dank, Herr Wörmann. – Nein, Sie haben mich da nicht falsch verstanden, das war eine Frage, die ich hier gestellt habe, ob das tatsächlich so ist. Es ging auch zum Teil um asymptomatische oder gering symptomatische Patienten. In welchem Fall würden Sie ein Taxan einsetzen? Würde man bei Symptomatik vielleicht doch eher mit einem Taxan arbeiten? Aber die Frage haben Sie jetzt beantwortet. Die zweite Frage, die ich gestellt hatte: Gerade bei der Konsultationsfassung für die neue S3-Leitlinie spielt dieser Therapiewechsel oder Therapiestrategiewechsel von Abirateron auf Enzalutamid und vice versa die Rolle. Das ist ein Problem, mit dem wir uns aktuell auseinandersetzen müssen. Da hatte ich eigentlich schon so verstanden – zumindest habe ich das so mitgenommen, aber berichtigen Sie mich –, dass dieser Wechsel von Abirateron auf Enzalutamid oder umgekehrt mittlerweile zwar in der Praxis durchgeführt, aber eigentlich nicht mehr gemacht wird. Da stellt sich die Frage: Was ist dann die nächste Therapiekaskade, die man anstreben würde? Zumindest hatte ich die Konsultationsfassung so verstanden, aber berichtigen Sie mich, wenn das so nicht ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache nur einen ganz kleinen Einwand, dann darf Herr Grimm komplett antworten. Ich glaube, der wichtige Punkt am Anfang ist: Wir schauen nicht nur danach, ob jemand symptomatisch wird, sondern auch, wie rasch die Krankheit progredient ist. Symptomatik ist ein vielfältiges Symptom. Das heißt nicht in jedem Fall, dass es eine explodierende Krankheit ist, sondern es geht mehr ein als nur die Symptomatik. – Herr Grimm, jetzt sind Sie mit dem Therapiewechsel dran.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Der Therapiewechsel – das habe ich schon gesagt – bezieht sich einerseits auf die Daten der PROfound und der CARD-Studie, wo wir gesehen haben, dass der Therapiewechsel nicht so effektiv ist. Wir haben in einer randomisierten Phase-II-Studie gesehen – – Die unterstützt zumindest, ist sicherlich mehr hypothesengenerierend, dass Abirateron gefolgt von Enzalutamid etwas effektiver ist als umgekehrt. Mit Verweis auf diese randomisierte Phase-II-Studie haben wir Einwände zu der Konsultationsfassung bekommen, die auch adressiert sind. Dieser Wechsel Abirateron/Enzalutamid – – Diese Phase-II-Studie wird in der endgültigen Fassung der Leitlinie aufgenommen sein. Das ist

etwas, was im klinischen Alltag passiert. Man muss am Ende immer abwägen, was man tut. Da spielt natürlich die Rolle: Wie schnell ist der Progress? Wie war das initiale Ansprechen auf die Hormontherapie? Letztlich muss der Patient akzeptieren, dass er eine Chemotherapie bekommt. Da sind häufig sehr große Widerstände. Was für den Therapiewechsel noch rein von theoretischen Überlegungen spricht, ist, dass wir gesehen haben, es gibt Untersuchungen zu Resistenzmechanismen. Die Resistenzmechanismen für die Hormontherapien, auch für die neuen Hormontherapien, sind grundsätzlich ähnlich. Man sieht manchmal, wenn Sie von einem Hormonpräparat auf eine Chemotherapie wechseln, dass Sie durch den Wechsel des Selektionsdrucks hinterher wieder Tumorzellen generieren, die auf die Hormontherapie doch ansprechen. Das hat in der Summe dazu geführt, dass wir als Expertenkonsens einen Wechsel des Therapieprinzips empfohlen haben.

Noch mal zu Ihrer Frage: Das Problem mit PROfound ist, dass hier Patienten von sehr frühem kastrationsrefraktärem Stadium eingeschlossen worden sind, aber offensichtlich ein sehr großer Teil eher spät, weil die doch eine Chemotherapie hatten. Da kommt schon die Frage ins Feld: Wann mache ich eine Docetaxel-Reexposition, oder wann gebe ich Cabazitaxel? Meine persönliche Meinung dazu ist, dass das wegen der Toxizität von Cabazitaxel in Deutschland eine ganz untergeordnete Rolle spielt, die, wie Sie das offensichtlich auch eingeschätzt haben, doch relativ hoch ist. Sie dürfen nicht vergessen, dass, wenn die Patienten weiter hinten in der Therapiekaskade sind, mit ihren Knochenmarksmetastasen, dass wir häufig keine gute Knochenmarksreserve haben. Die Patienten sind, wenn sie schon mal eine Chemotherapie hatten, häufig durch Polyneuropathie belastet. Das spielt aus meiner Sicht eine untergeordnete Rolle. Da sehen wir immer mehr, dass die Patienten Lutetium-PSMA bekommen. Von daher möchte ich für das Olaparib doch eine Lanze brechen. Wir sind froh, dass wir ein neues Therapieprinzip bekommen und dieser Mode-of-Action-Wechsel, den wir hineingeschrieben haben, ist sehr stark in Richtung pro Olaparib zu sehen, weil wir der Auffassung waren – das war letztlich der Konsens in der Arbeitsgruppe, die Herr Wörmann und ich geleitet haben, zu der auch Frau von Amsberg gehört hat –, dass das die weniger belastende Therapie für die Patienten ist und trotzdem sehr effektiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Frau von Amsberg, Sie haben sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Eine Ergänzung wollte ich gerne noch machen. Wir haben darüber gesprochen, dass die new hormonal agents immer mehr in die Erstlinien in die hormonsensitive Situation rücken. Das heißt, wir bräuchten eigentlich eine randomisiert vergleichende Studie Taxan gegenüber new hormonal agents nach Docetaxel. Diese Studie gibt es in dieser Form meines Wissens nicht. Wir haben aus den Apalutamid-Daten – das ist mir das einzig Bekannte, das in dieser Situation tatsächlich diese zwei Gruppen vergleicht: Taxane versus zweites new hormonal agent – und da haben wir tatsächlich keinen signifikanten Unterschied, was das PFS 2 angeht, wobei die Overall-Response-Rate in dieser Studie nicht angegeben ist. Wenn man da versuchen wollen würde, das irgendwie in einer vernünftigen Studie heranzuziehen und nicht wieder aus allen unterschiedlichen Situationen extrazupolieren, dann müsste man streng genommen sagen: Für dieses einzige new hormonal agent scheint es diesen signifikanten Unterschied nicht zu geben, auch wenn das sicher nicht wieder auf alle übertragbar ist, aber das müsste man fairerweise, auch wenn die Khalaf-Daten mit dieser Phase II, mit dieser Abirateron/Enzalutamid – Enzalutamid/Abirateron-Sequenz da

sind. Da war streng genommen auch kein Taxan mit drin, wo man sagen könnte: Das hätte aber besser funktioniert, sondern wir denken, dass das so ist, aber es gibt leider diese Sequenzstudien mit CARD und PROfound nur sehr bedingt, wo man sieht, dass das zweite new hormonal agent möglicherweise nicht so gut funktioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Frau Ossevorth, Frage beantwortet?

Frau Ossevorth: Ja, Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So ganz klar wird es nicht.

Frau Ossevorth: Aber es zeigt einmal mehr, dass die patientenindividuelle Therapie hier auch die richtige ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Dann habe ich jetzt Herrn Ehrmann, Frau Specht, Herrn Vosgerau, Herrn Bartmann. – Herr Ehrmann, Patientenvertretung.

Herr Ehrmann: Die Fragen, die vonseiten der Patienten kommen, sind oft: Ist der genetische Test zuverlässig? Sie versuchen, sich oft auf BRCA testen zu lassen, und dann wird sehr häufig nichts gefunden, weil nur eine Minderheit diese Mutation hat. Dann wird der Test auch abgelehnt, weil der Arzt sagt: Die Metastase müsste punktiert werden, das Risiko wollen wir nicht eingehen. Das heißt, die Verfügbarkeit und Praktikabilität des Testes auf BRCA-Mutation steht bei vielen Patienten noch infrage. Vielleicht könnte man dazu etwas dazu sagen.

Das andere ist, dass es Patientengruppen sind, die bereits sehr früh viszerale Metastasen haben und bei denen das Risiko besteht, BRCA-Mutationen zu tragen. Als alternative Therapie wäre auch ein Low-dose-Taxan, also Docetaxel oder Cabazitaxel in Kombination mit Carboplatin, möglich. Dazu gibt es kleine Studien, die eine Vergleichbarkeit mit Standardverfahren und auch mit Olaparib im Fall der BRCA-Mutation gezeigt haben und im Fall von viszeralen Metastasen in die NCCN-Guideline aufgenommen wurden. Da wäre die Frage: Ist es für bestimmte Patientengruppen schon angedacht, die eventuell schon sehr weit fortgeschritten sind, auch diese Chemokombinationstherapie mit Carboplatin als Alternative zu erwägen? – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe drei Fragen herausgehört. Ich fange mit der ersten Frage an, Herr Ehrmann. Ich halte den Test für zuverlässig, aber ich glaube, es muss sichergestellt werden, dass es ein zertifiziertes Labor ist, das das macht. Das heißt, ich weiß nicht, wo man es sonst machen kann. Es gibt in Deutschland das BRCA-Netzwerk. Die haben insgesamt über die Standardisierung von BRCA1- und -2-Testen wirklich einen Riesenschritt nach vorn gemacht und dass das mit aufgenommen werden muss. Wer dort in dem Rahmen getestet wird, der bekommt eine qualifizierte zertifizierte Testung. Dann ist die erste Frage ganz klar mit Ja zu beantworten. Das ist ein zuverlässiger Test.

Der zweite Punkt ist: Carboplatin ja, die Daten kennen wir, ist in der Lastline schon mal eingesetzt worden, ist aber klar off label use, können wir, glaube ich, nicht als Standard definieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Habe ich eine Frage vergessen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das war es, Herr Ehrmann? – Das war es. – Frau von Amberg.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung, es war noch die Frage nach der Probe, nach der Biopsie, nach der Gewinnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt drei Wege. Wir haben hier Keimbahn und somatische Mutation. Das heißt, es könnte Keimbahntestung gemacht werden, gerade wenn es eine familiäre Belastung gibt. Das ist simpel, das geht aus dem Blut. Es kann das Material aus der Prostata genommen werden, dann bleibt nur noch eine kleine Gruppe, bei der Metastasen punktiert werden müssen. Die drei Wege stehen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Ergänzend Frau von Amsberg.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Da würde ich gerne zur Qualität hinzufügen, dass die Labore, die Herr Wörmann gerade genannt hat, in der Regel angeben, wie viel Tumorzellgehalt sie in der Probe hatten, zumindest auf Nachfrage kann das angegeben werden. Das heißt, daran können Sie zumindest als Facharzt schon ablesen, ob die Qualität dem entsprochen hat, wie sie sein sollte. Dann haben wir Daten dazu, dass ganz offensichtlich BRCA1/2-Mutationen relativ früh und ein frühes Ereignis auch bei somatischen Mutationen im Tumor sind. Das heißt, wenn man früher gedacht hat, dass man in jedem Fall eine Metastasenpunktion forcieren sollte, um die als sogenannte Drivermutation, also als eher im Tumorverlauf entstehendes Ereignis, identifizieren zu können und keine relevante Patientenzahl hier zu verlieren, scheint es doch eher so zu sein, dass das Ereignis relativ früh ist. Je nachdem, mit welchem Pathologen man spricht, ist es durchaus so, dass die Kollegen sagen, dass in Formalin gut fixiertes Gewebe bis zu zehn Jahren zuverlässig auswertbar ist. Das heißt, man kann im Zweifel auch auf das zuvor gewonnene Prostasektomie- oder Prostatastanzbiopsiepräparat zurückgreifen. Dann wird der Pathologe auch angeben, ob das Präparat eine entsprechende Qualität hat und ob entsprechend Tumorzellen vorhanden waren.

Die Daten zu Carboplatin, Cabazitaxel sind tatsächlich im *Lancet Oncology* im Rahmen einer Studie publiziert worden. Da ist eher auf andere molekularpathologische Marker abgehoben worden; das sind das RB1, das PTEN und das P53 als klassische Zellzyklusgene und weniger auf die BRCA-Veränderungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Ergänzungen, Herr Grimm, oder Haken dran? – Okay. Haken dran. – Dann haben wir Frau Specht. Sie hatten sich schon vor Unzeiten zu einem vorangegangenen Punkt – da ging es um die Taxane – gemeldet. Aber ich glaube, das haben wir mittlerweile ausgelutscht, oder?

Frau Specht (AstraZeneca): Das bezog sich auf die PRO-CTCAE. Aber ich glaube, das ist jetzt obsolet. Alles gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, danke schön. – Herr Vosgerau hier aus der Geschäftsstelle, dann Herr Bartmann, KBV.

Herr Dr. Vosgerau: Ich möchte noch einmal bei einem Punkt nachhaken, der schon angesprochen wurde. Es geht um das Thema, inwieweit die Studie PROfound repräsentativ für das Anwendungsgebiet ist. Das Anwendungsgebiet sagt: nach Vorbehandlung mit einer neuen hormonellen Substanz. Das trifft erst mal zwei Therapiesituationen, also sozusagen Firstline und dann die Situation nach Docetaxeltherapie, also die ersten Zulassungen von Enzalutamid und Abirateron betreffend. Wenn man sich die die Taxanvortherapie in der Studie anschaut – das haben wir schon besprochen; ein Großteil ist mit Taxan vortherapiert –, da war das Argument, das passiert auch häufig in der hormonsensitiven Situation. Wenn man sich die Anteile der Taxanvortherapie in der metastasiert kastrationsresistenten Situation anschaut, so liegt die im Interventionsarm bei 60 Prozent und im Prüfarm bei 50 Prozent. Das heißt, die Studie betrifft eigentlich überwiegend die Therapiesituation nach Docetaxel oder auch Cabazitaxeltherapie in kleinen Teilen in der metastasierten kastrationsresistenten Situation und nicht überwiegend die Situation, wo ich den klinischen Stellenwert herausgehört habe, in der Therapieentscheidung neue hormonelle Substanz oder Docetaxel Firstline. Also, da würde mich interessieren – die Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie ein, wie repräsentativ die Daten aus der Studie für die Situation sind, die wahrscheinlich in der Klinik vor allen Dingen die vornehmliche Situation sein wird?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht haben wir alle zu schnell geredet. Das war genau das, was Herr Grimm am Anfang gesagt hat, dass schon 60 Prozent Taxane hatten. Das heißt, wir haben in der Tat eine Gruppe von Vorbehandelten. Ist das falsch rübergekommen, oder haben wir die Daten anders gelesen, Herr Vosgerau, als Sie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vosgerau.

Herr Dr. Vosgerau: Ich glaube, wir haben insgesamt über Vortherapien mit Taxan gesprochen, die in der hormonsensitiven Situation erfolgt sein können. Aber die Studie ist konkret die Vorbehandlung schon in der metastasierten kastrationsresistenten Situation.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Okay. Aber das würden wir nicht getrennt sehen. Das heißt, wenn wir überlegen, ob wir jemanden noch mal behandeln, dann können wir die Vortherapie, zum Beispiel sechs Zyklen Docetaxel, nicht herausnehmen. Aber wenn wir einen der neuen hormonal agents – entweder Apalutamid oder Darolutamid – frühzeitig, also im frühen Stadium, schon vorher einsetzen, dann würden wir das mit hineinrechnen, weil wir davon ausgehen, dass die Resistenzmechanismen dieselben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vosgerau.

Herr Dr. Vosgerau: Mir geht es nicht unbedingt um die Retherapie mit Taxan; das ist vielleicht ein Missverständnis, sondern darum, in welcher Therapiesituation wir sind. Es ist ein Unterschied, ob der Patient bereits metastasiert kastrationsresistent dieses Taxan bekommen hat – diese Patientenpopulation ist vielleicht auch selektiert; höheres Risiko, symptomatisch

usw. – oder ob wir in der Therapiesituation sind, ich sage jetzt mal Firstline, und sie haben in dieser Situation noch kein Taxan bekommen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Formal ist das ein Unterschied, aber klinisch macht das nicht so einen Unterschied. Wir würden die ganze Geschichte mit hineinrechnen. Wir würden keine Reexposition machen, wenn wir vorher schon unter der Therapie einen PSA-Anstieg typischerweise hatten und damit Resistenz gesehen haben. – Jetzt müssten die beiden Kollegen ergänzen. Frau von Amsberg, Herr Grimm, verstehe ich etwas falsch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau von Amsberg.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Was mir im Rahmen dieser Diskussion, um ehrlich zu sein, etwas schwerfällt, ist immer dieses knallharte entweder/oder. Uns geht es um Menschen. Da darf ich ganz emotional aus Behandlersicht einmal sagen, dass wir eigentlich auch viel in einer Sequenz denken, und natürlich ist unser absolut höchstes Ziel, den Patienten so lange wie möglich Leben mit so viel Lebensqualität wie möglich zu schenken. Bei einem jungen Patienten, der möglicherweise eine Dreier- oder Vierersequenz haben kann, würde ich das nicht als entweder/oder, sondern als eine Frage der Sequenz bei möglichst langer Lebensqualität mit möglichst wenigen Nebenwirkungen sehen. Das wäre doch mein Appell an Sie, da sozusagen aus Patientensicht zu denken, dass wir tatsächlich alle Sequenzen in Betracht ziehen würden, also dass durchaus Docetaxel, Cabazitaxel, ein PARP-Inhibitor und ein new hormonal agent gegeben werden kann, wenn die Patienten jung und fit sind und den Behandlungswunsch haben. Es scheint in diesem Zusammenhang wichtig, zu sein, dass das nicht eine rein Entweder-Oder-, eine reine Schwarz-Weiß-Entscheidung ist, sondern dass man dem Menschen die Lebensqualität wahren wollen würde.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, Herr Vosgerau, wenn Sie fragen, wie weit die Studie und die Subpopulation in der Studie die Behandlungsrealität abbildet: Ich glaube, das ist ganz schwer zu beantworten, weil die Entwicklung beim Prostatakarzinom nicht stillsteht. Die ist über die vergangenen Jahre so, dass wir mit den neuen Hormonpräparaten immer weiter nach vorne gerückt sind, während die Rekrutierung für die PROfound-Studie gelaufen ist. Von daher, glaube ich, ist das nicht ganz einfach zu beantworten. Vielleicht noch eine wichtige Information aus der PROfound-Studie: Wenn Sie sich die BRCA-mutierten Patienten anschauen, also die, für die die Zulassung besteht, liegt die Hazard Ratio für die Patienten, die noch keine Taxantherapie hatten, bei 0,3. Die haben also einen sehr großen Benefit. Bei denen, die vorher ein Taxan hatten, liegt sie bei 0,64. Wenn ich auf diese Zahlen schaue, würde das für mich zumindest für die Zukunft dafür sprechen, das relativ früh einzusetzen. In der Regel werden die Patienten heute, wenn sie kastrationsrefraktär werden, schon ein neues Hormonpräparat gesehen haben, und da sehe ich ganz überwiegend auch aufgrund dieser Zahlen den Einsatzpunkt von Olaparib, auch wenn das möglicherweise mehr Patienten während der PROfound-Studie in einer späteren Linie bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Herr Vosgerau, okay?

Herr Dr. Vosgerau: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Bartmann, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Bartmann: Vielen Dank. – Meine Frage schließt sich an die Diskussion von gestern zum Pankreaskarzinom an, und zwar zielt sie auf die absolute Häufigkeit der BRCA1/2-Mutationen. Wie viele Patienten profitieren jetzt de facto von den metastasierten Hormonen bei kastrationsresistenten Prostatakarzinompatienten? Als zweite Frage dazu: Wenn keine neue hormonelle Substanz initial gegeben ist, dann kann man das Olaparib später auch nicht einsetzen. Also wird dadurch nicht doch eine gewisse Therapierichtung gebahnt, dass am Anfang eine neue hormonelle Substanz gegeben sein muss, um später das Olaparib einsetzen zu können? Das ist eine Voraussetzung aus der Zulassung resultierend. Dazu hätte ich gern noch eine Information von den Fachgesellschaften. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bartmann. – Wer möchte dazu? – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wie ich gerade gesagt habe, ist mittlerweile die Zulassung für die neuen Hormonpräparate im hormonsensitiven Setting und auch im nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Wir haben einmal die Patienten, die mit Metastasen diagnostiziert worden sind. Die bekommen die neuen Hormonpräparate heute früh, und die, die primär eine kurative Therapie hatten und dann im Grunde genommen ein Rezidiv bekommen, Hormontherapie bekommen, aber noch nicht metastasiert sind zu dem Zeitpunkt, die bekommen dann auch als Erstes im nichtmetastasierten kastrationsrefraktären Stadium ein neues Hormonpräparat. Also, es wird kaum noch Patienten geben, die metastasiert kastrationsrefraktär sind, die noch kein neues Hormonpräparat gesehen haben.

Zur Frage, wie viele Patienten profitieren: Ich denke, die Frage können wir immer nur über onkologische Endpunkte beantworten. Da sehen wir eine relative Verbesserung. Da haben wir schon diskutiert, wie groß die ist mit und ohne, dass wir den Crossover-Effekt herausgerechnet haben. Aber ich glaube, man kann das nicht in Prozentzahlen angeben, das gibt die Statistik einfach nicht her.

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

Herr Bartmann: Ja, noch eine Nachfrage. Ich hatte nicht gemeint, wie viele Patienten profitieren, das geht aus der Studie hervor, sondern wie viele der untersuchten Patienten sich als BRCA1/2-positiv erweisen. Also, wie groß ist der Anteil dieser Patienten? Wir haben bei dem Pankreaskarzinom gehört, dass es dort nur ein sehr geringer Anteil ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau von Amsberg.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Man darf da etwa von um die 10 Prozent ausgehen, je nachdem, welche Untersuchungen Sie zugrunde legen. Man geht davon aus, dass zwischen 20 und 30 Prozent der Patienten einen DNA-Reparaturmechanismusdefekt tragen könnten, und etwa 45 Prozent davon haben eine BRCA2 – das ist die häufigste Veränderung – und etwa 1 bis 2 Prozent eine BRCA1.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann, das passt auch gestern zu dem Pankreaskarzinom.

Herr Bartmann: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann schaue ich mal in die Runde. Weitere Fragen? Habe ich keine mehr. – Dann würde ich Ihnen, Frau Specht, die Gelegenheit geben, die letzten 75 Minuten zusammenzufassen, und dann gehen wir sofort zum Ovarialkarzinom über. – Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Hecken, für die Möglichkeit. Ich glaube, dem lässt sich nicht mehr viel hinzufügen. Wir haben die Bedeutung von Taxanen und die mögliche Therapiesequenz sehr ausführlich diskutiert; von daher keine weiteren Ergänzungen an dieser Stelle von uns. Wir bedanken uns sehr für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bedanke mich auch, insbesondere bei den drei klinischen Experten für die Beantwortung der Fragen. Es war sehr spannend, zu versuchen, die Patientengruppen auseinanderzufieseln. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, ist das ganz wichtig für die Diskussion, die wir im Nachhinein zu führen haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir müssen jetzt rausgehen, und in zwei Minuten und 40 Sekunden beginnen wir mit dem Ovarialkarzinom. Für diejenigen, die gleich wieder dabei sind: Wir sehen uns! Für den Rest: Schönen Tag noch! Bis dann. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-249 Olaparib

Stand: Dezember 2019

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

Olaparib
zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für: - das hormonsensitive Prostatakarzinom
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:** • Radium-223-dichlorid: Beschluss vom 17.10.2019 • Enzalutamid: Beschluss vom 18.06.2015 • Sipuleucel-T: Beschluss vom 19.03.2015 • Enzalutamid: Beschluss vom 20.02.2014 • Abirateronacetat: Beschluss vom 04.07.2013 • Abirateronacetat: Beschluss vom 29.03.2012 • Cabazitaxel: Beschluss vom 29.3.2012
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Olaparib L01XX46 Lynparza®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die: • *Variante 1:* Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit BRCA- oder ATM-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit einer neuen antihormonellen Substanz (NHA) progredient ist. • *Variante 2:* Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Patienten mit Mutationen von in der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) involvierten Genen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit einer neuen antihormonellen Substanz (NHA) progredient ist.
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	Fortgeschrittenes Prostatakarzinom - Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration. […]
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist. • Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. • Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprachen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
Cyproteronacetat G03HA01 generisch	Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, • wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. • Initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können. • Zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten. […]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

GnRH-Antagonisten	
Abarelix L02BX01 Plenaxis®[1]	Plenaxis® ist angezeigt zur Einleitung einer hormonalen Kastration bei fortgeschrittenem oder metastasierendem hormonabhängigem Prostatakarzinom, wenn eine Androgensuppression erforderlich ist.
Degarelix L02BX02 FIRMAGON®	FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.
GnRH-Agonisten	
Buserelin L02AE01 z.B. Profact®	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Histrelin L02AE05 Vantas®[1]	Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.
Leuprorelin L02AE02 generisch	• Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. • Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie • […]
Triptorelin L01AA06 generisch	ist indiziert zur Behandlung des • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. […]

[1] Nicht verkehrsfähig

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zytostatika	
Estramustin L01XX11 generisch	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms
Docetaxel L01CD02 generisch	ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt. […]
Cabazitaxel L01CD04 JEVTANA®	JEVTANA ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.
Mitoxantron L01D B07 generisch	ist in Kombination mit Corticosteroiden indiziert zur Palliation (z.B. Schmerzlinderung) beim fortgeschrittenen kastrationsresistenten Prostatakarzinom. […]
Neuartige Hormontherapeutika	
Enzalutamid L02BB04 Xtandi®	Xtandi ist angezeigt: • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.
Abirateronacetat L02BX03 Zytiga®	ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: • zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) • zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert • zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.
Sonstige	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Radium-223-dichlorid ATC: V10XX03 Xofigo®	Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRHAnaloga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPCTherapie geeignet ist.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-249 (Olaparib)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	28. November 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 5
2 Systematische Recherche....5
3 Ergebnisse....6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 6
3.2 Systematische Reviews....11
3.3 Leitlinien....40
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 75
Referenzen....77

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgen Deprivation Therapy
AE	Adverse Events
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
cORR	clinical Overall Response Rate
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer
EBRT	External Beam Radiation Therapy
EK	Expertenkonsens
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HSPC	Hormone-Sensitive Prostata Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KMS	Knowledge Management Specialist
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PCa	Prostate Cancer
PCO	Provisional Clinical Opinion
PFS	Progression-Free Survival

PSA	Prostate-Specific Antigen
QoL/QOL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SBRT	Stereotacitc Body Radiation Therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSE	Symptomatic Skeletal Event
sORR	prostate-specific Antigen Overall Response Rate
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom bei erwachsenen Patienten.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *kastrationsresistentes Prostatakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 21.10.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1025 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 20 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2012 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 29. März 2012 - Cabazitaxel

Anwendungsgebiet

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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:

- Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie).

  Als "Best Supportive Care" (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber ,,Best Supportive Care“:

- Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2012 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 29. März 2012 – Abirateronacetat.

Anwendungsgebiet

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt:

- Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B.adäquate Schmerztherapie).

Als "Best Supportive Care" (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2013 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2013 - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie).

Anwendungsgebiet

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 18. Dezember 2012: Zytiga® ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie asymptomatisch oder mild symptomatisch ist, ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid).

- Erläuterungen: Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden und unter "Versagen" eine auf der Grundlage von Surrogatparametern (z. B. PSA-Anstieg und radiographischer Progress oder Up-Grading) definierte Krankheitsprogression. Nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2014 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2014 – Enzalutamid.

Anwendungsgebiet

Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, ist:

- Best-Supportive-Care (z. B. adäquate Schmerztherapie)

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2015 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Sipuleucel-T.

Anwendungsgebiet

Sipuleucel-T (Provenge®) ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasiertem (nicht viszerale), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Provenge® (Sipuleucel-T) zur Behandlung des asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasiertem (nicht viszerale), kastrationsresistentem Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation:

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2015 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie)

Anwendungsgebiet

Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls
- die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder
- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens **gegenüber dem abwartenden Vorgehen** unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation:

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Prostatakarzinom) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223-dichlorid

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Radium-223-dichlorid gemäß Beschluss vom 19. Juni 2014 (BAnz AT 18.07.2014 B4) zuletzt geändert am 1. November 2018 (BAnz AT 16.11.2018 B5) werden aufgehoben.

2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Radium-223-dichlorid wie folgt ergänzt:

Anwendungsgebiet

Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist (siehe Abschnitt 4.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Radium-223-dichlorid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Radium-223-dichlorid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Leal F et al., 2019 [13].

Effectiveness of Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

to summarize the existing evidence for platinum-based chemotherapy for PCa and to evaluate its role in treating the treatment of this disease.

Methodik

Population:

- patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC)

Intervention/Komparator:

- Regimens could be composed of platinum chemotherapy alone or platinum compounds plus any other combination of cytotoxic agents. Control arms could be no chemotherapy or any chemotherapy other than platinum-containing regimens.

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), clinical overall response rate (cORR), prostatespecific antigen overall response rate (sORR), and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched Medline (Ovid), Embase, Lilacs, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception to January 2019.
- There were no setting or language restrictions.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs;
- for nonrandomized studies, we used the MINORS tool.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 53 studies were included for qualitative synthesis
- 9 RCTs were included for quantitative synthesis.
- Of the 9 randomized trials, 6 were multicenter studies.

Charakteristika der Population:

Table 1: Chemotherapy regimens in RCTs

Study	Year	Platinum Arm	Control Arm (If Any)	Platinum Dose and Schedule	Taxane Dose and Schedule (If Any)
Bouman-Wammes[77]	2017	Docetaxel + carboplatin	Docetaxel + prednisone	AUC 4 q21d	75 mg/m^2 q21d alone; 60 mg/m^2 q21d combined with carboplatin
Droz[61]	2003	Treatment 1: Oxaliplatin Treatment 2: Oxaliplatin + 5-FU	None	130 mg/m^2 q21d	NA
Komatus[68]	1996	Cisplatin + methotrexate	Endocrine therapy alone	70 mg/m^2 q21d	NA
Thall[49]	2007	Carboplatin + paclitaxel + estramustine	Control1: cyclophosphamide + vincristine + dexamethasone; Control 2: paclitaxel + estramustine + etoposide Control 3:doxorubicin + ketoconazole + vinblastine + estramustine	AUC 2 weekly	80 mg/m^2 weekly
Corn[16]	2015	Cabazitaxel + carboplatin	cabazitaxel	AUC 4 q21d	25 mg/m^2 q21d
Soloway[35]	1983	Treatment 1: Cisplatin + estramustine Treatment 2: Cisplatin	Estramustine	Not clear	NA
Loening[34]	1983	Cisplatin	Control 1: Estramustine Control 2: Methotrexate	60 mg/m^2 D1, D4, D21, D24 ther q28d	NA
Murphy[37]	1988	Cisplatin + 5-FU + cyclophosphamide	Control 1: methotrexate Control 2: doxorubicin + cyclophosphamide	50 mg/m^2 q21d	NA
Cabrespine[54]	2006	Carboplatin + paclitaxel	Mitoxantrone	AUC 5 q21d	175 mg/m^2 q21d

Qualität der Studien:

We found that all the randomized studies had unclear risk of bias for allocation concealment and blinding because there was no description related to these issues. Droz et al and Corn 2015 had low risk of bias for random sequence generation. Additionally, all 9 studies had low risk of bias for selective reporting and other bias. Regarding the incomplete outcome data issue, only the study of Bouman-Wammes et al had insufficient recruitment.

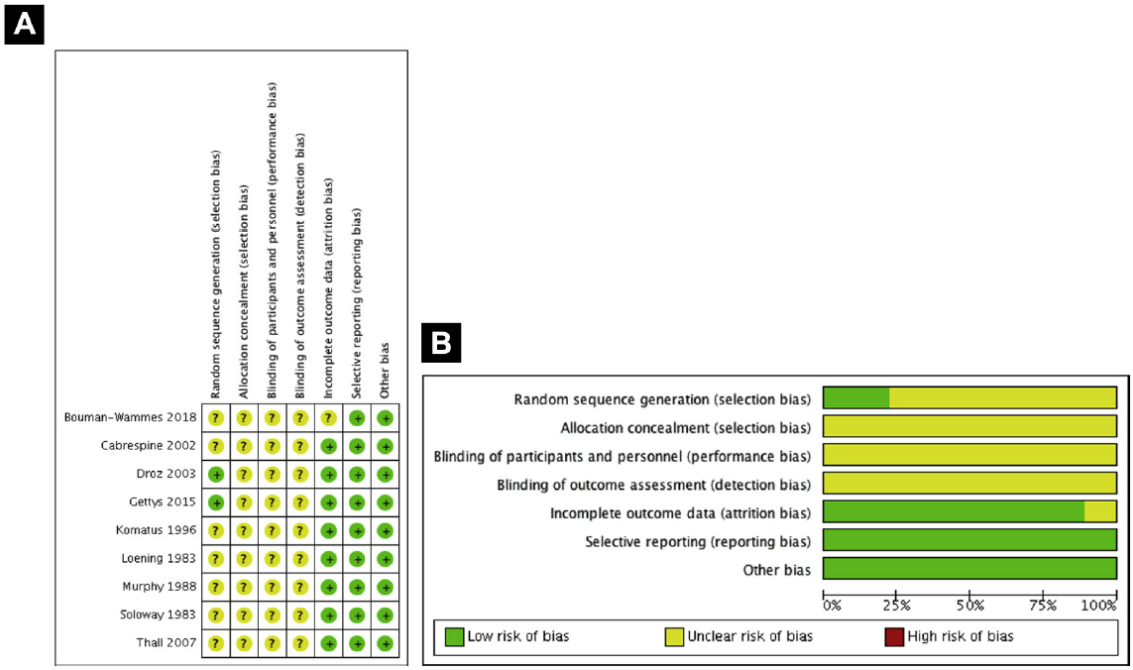


Figure 1: Risk of Bias. Risk of Bias (A) Within Randomized Studies, (B) Across Randomized Studies

<u>Studienergebnisse:</u>

Clinical Overall Response Rate

- Four randomized trials tested at least one platinum-containing arm against other none-platinum-containing chemotherapy. However, the study by Soloway et al had to be excluded from this analysis because it reported zero response for either the platinum or control arm. Pooled data from these trials showed a statistically significant benefit for platinum chemotherapy (Figure 2A).

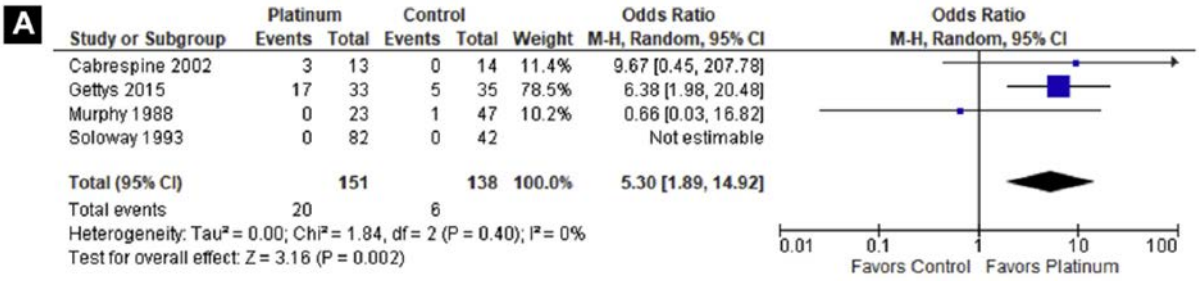


Figure 2A: Random-effect-model Meta-analysis of Platinum-containing Therapy Versus Other Nonplatinum Chemotherapy

Prostate-Specific Antigen Overall Response Rate

- Five randomized studies compared platinum-based chemotherapy against treatment with a nonplatinum-based chemotherapy. Pooled data from these trials showed a statistically significant benefit for platinum chemotherapy (Figure 2 B)

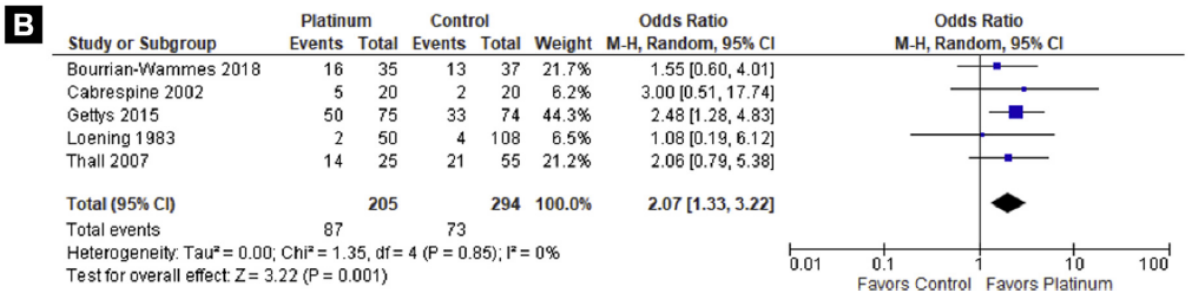


Figure 2B: Random-effect-model Meta-analysis of Platinum-Based Chemotherapy Versus Other Nonplatinum Chemotherapy

Progression-Free Survival

- Four randomized controlled trials compared a platinum arm with non-platinum chemotherapy and reported PFS. Both platinum and control arms were heterogeneous in these trials. Two of these reported better PFS with platinum; the two others did not. Because no study expressed its comparison using a hazard ratio, a metaanalysis was not performed.

Overall Survival

- Five randomized trials compared OS between platinum and nonplatinum chemotherapy regimens. None of these reported a statistically significant difference in OS between the two arms. Because no trial reported hazard ratio for OS, meta-analysis of the extracted data was not performed for this end point.

Toxicity

- All 53 studies reported some information on toxicity, but which toxicities were assessed was highly variable. Use of the World Health Organization grading system was not consistent for some trials. In general, toxicities were within expected parameters.
- In studies testing cisplatin-containing regimens, nausea and vomiting were the most frequently reported toxicities. Grade ¾ nausea and vomiting occurred in 2% to 20% of patients treated with cisplatin. Older trials tended to report higher rates. Nephrotoxicity and ototoxicity were reported but infrequent.
- Anemia and thrombocytopenia were the most commonly reported toxicities for studies that used carboplatin. Grade 3/4 hematologic toxicity occurred in up to 36% of patients treated with combination chemotherapy including carboplatin. Severe nephrotoxicity, nausea, and vomiting were rare.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Platinum chemotherapy is safe and active against CRPC, and can be delivered after failure of other treatments; it may also be provided to patients with contraindications or no access to these treatments. Further research on platinum chemotherapy for CRPC is warranted to demonstrate a survival benefit and to establish predictive markers of response.

Kommentare zum Review

- Fehler bei Autorenangabe in den Abbildungen 1 und 2A & B: Anstelle von Gettys et al 2015 müsste Corn et al 2015 stehen.
- However, most of studies we found were nonrandomized, and eligibility criteria and treatment delivered were highly variable among studies. Our results therefore must be interpreted with care.

Referenzen:
16. Corn PG, Tu SM, Zurita AJ, et al. A multi-institutional randomized phase II study (NCT01505868) of cabazitaxel (CAB) plus or minus carboplatin (CARB) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2015; 33(15 suppl):5010.
34. Loening SA, Beckley S, Brady MF, et al. Comparison of estramustine phosphate, methotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. J Urol 1983; 129:1001-6.
35. Soloway MS, Beckley S, Brady MF, et al. A comparison of estramustine phosphate versus cis-platinum alone versus estramustine phosphate plus cis-platinum in patients with advanced hormone refractory prostate cancer who had had extensive irradiation to the pelvis or lumbosacral area. J Urol 1983; 129:56-61.
37. Murphy GP, Priore RL, Scardino PT. Hormone-refractory metastatic prostatic cancer treated with methotrexate, cyclophosphamide plus Adriamycin, cisplatinum plus 5-fluorouracil plus cyclophosphamide. National Prostatic Cancer Project randomized trial. Urology 1988; 32:33-40.
49. Thall PF, Logothetis C, Pagliaro LC, et al. Adaptive therapy for androgen independent prostate cancer: a randomized selection trial of four regimens. J Natl Cancer Inst 2007; 99:1613-22.
54. Cabrespine A, Guy L, Khenifar E, et al. Randomized phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Urology 2006; 67:354-9.
61. Droz JP, Muracciole X, Mottet N, et al. Phase II study of oxaliplatin versus oxaliplatin combined with infusional 5-fluorouracil in hormone refractory metastatic prostate cancer patients. Ann Oncol 2003; 14:1291-8.
68. Komatus H, Maesawa H, Tanabe N, Tago K, Ueno A. [Comparison of hormone therapy alone and in combination with chemotherapy of cisplatin and methotrexate in newly diagnosed patients with stage D2 prostatic cancer]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi 1996; 87:789-96.
77. Bouman-Wammes EW, van den Berg HP, de Munck L, et al. A randomised phase II trial of docetaxel versus docetaxel plus carboplatin in patients with castration-resistant prostate cancer who have progressed after response to prior docetaxel chemotherapy: the RECARDO trial. Eur J Cancer 2018; 90:1-9.

Fryzek, J. P. et al., 2018 [3].

Indirect treatment comparison of cabazitaxel for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer who have been previously treated with a docetaxel-containing regimen.

Fragestellung

to conduct an indirect treatment comparison between cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide to determine the clinical efficacy and safety of cabazitaxel relative to comparators in the treatment of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer who progress on docetaxel-based therapies.

Methodik

Population:

- adult (age 18 or older) mCRPC patients previously treated with docetaxel-based regimens.

Intervention/Komparator:

- interventions of interest: cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, mitoxantrone, ipilimumab, radium-223, sipuleucel-T, and estramustine

Endpunkte:

- OS rate, PFS rate, and grade 3 or 4 AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and Cochrane CENTRAL were conducted from January 1, 2010 to February 26, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- using guidance adapted from the University of York's Centre for Reviews and Dissemination / Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three of thirteen trials

Charakteristika der Population:

- The studies are similar in terms of treatment line (pre-treated with docetaxel-based regimen), study years (range: 2007–2010), total patients (range: 755–1199), age (median range: 68–69) and ECOG score (0–1 range: 90%-93%).

Qualität der Studien:

- Based on our assessment of design heterogeneity, we did not identify potential sources of qualitative variability or bias that would preclude the combination of quantitative data across studies. Because only a few studies were deemed relevant for the quantitative meta-analysis, we were able to efficiently compare and contrast the study design and characteristics between studies. Specifically, for OS, important study characteristics, such as age, ECOG score, and length of follow-up were relatively similar between studies. The TROPIC study had an expanded definition for a progression-free endpoint, which may have shortened PFS compared to AFFIRM or COU-AA-301.

Studienergebnisse:

- Individual study results
  - for median OS

Table 2. Hazard ratios (HR) and 95% Confidence Interval (CI) for overall survival (OS) for studies included in the indirect treatment comparison for cabazitaxel, abiraterone acetate and enzalutamide.

Author (Year)	Acronym	Treatment / Comparator	Length of follow-up (median)	Median OS HR (95% CI)	HR p-value
Joulain (2010)	TROPIC	Cabazitaxel + prednisone /	623.96 days	0.72 (0.61–0.84)	<0.0001
		Mitoxantrone + prednisone			
Fizazi (2012)	COU-AA-301	Abiraterone acetate + prednisone /	614.82 days	0.74 (0.64–0.86)	<0.0001
		Placebo + prednisone			
Scher (2012)	AFFIRM	Enzalutamide /	438.29 days	0.63 (0.53–0.75)	<0.001
		Placebo			

  - Median PFS

Table 3. Hazard ratios (HR) and 95% Confidence Interval (CI) for progression-free survival (PFS) for studies included in the indirect treatment comparison for cabazitaxel, abiraterone acetate and enzalutamide.

Study	Treatment	Length of follow-up (median)	Median PFS HR (95% CI; p-value)	Description of PFS Endpoint
TROPIC	Cabazitaxel + prednisone	85 days	0.75 (0.65–0.87; <0.0001)	The earliest progression in tumor, PSA or pain or death
	Mitoxantrone + prednisone	43 days		
COU-AA-301	Abiraterone acetate + prednisone	170.45 days	0.66 (0.58–0.76; <0.0001)	Soft-tissue disease progression by modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) criteria
	Placebo + prednisone	109.57 days		
AFFIRM	Enzalutamide	252.63 days	0.40 (0.35–0.47; <0.001)	Progression of soft-tissue disease according to RECIST, version 1.1, progression of osseous disease according to bone scans showing two or more new lesions per PCWG2, and death from any cause.

- Indirect treatment comparison results
  - Overall survival: No statistically significant difference in median OS for patients treated with abiraterone was observed when compared with patients treated with cabazitaxel. While patients on enzalutamide had a better median OS compared to cabazitaxel, this difference was not statistically significant. For this analysis, statistical heterogeneity was not significant (I2 3.1% (0%-89.9%)) and the DIC was low (DIC = 5.93).
  - Progression-free survival: PFS was modestly lower for abiraterone than cabazitaxel, but the difference was not statistically significant.
  - Adverse events: The results for the AEs must be interpreted with caution as many of these outcomes were based on very few events resulting in unstable risk estimates. Of some of the more frequently reported AEs in the 3 included trials (e.g., fatigue, anaemia, back pain, diarrhoea), only anaemia (OR = 3.71; 95% CI = 1.01–10.44) and diarrhoea (OR = 16.60; 95% CI = 1.41–75.31) were statistically significantly more likely to occur in the cabazitaxel group compared to abiraterone. In addition, the indirect treatment comparison showed haematuria (OR = 3.88; 95% CI = 1.03–10.09) and pyrexia (OR = 36.23; 95% CI = 1.14– 206.40) were higher among those receiving cabazitaxel compared to those receiving abiraterone and enzalutamide, respectively. None of the other AEs were statistically significantly different for the three groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this analysis ofpivotal clinical trial data, cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide had similar survival outcomes and AE profiles. To the best ofour knowledge, this is the first indirect treatment comparison including these 3 agents evaluating both efficacy and safety outcomes. Data from future trials should be incorporated into this study framework to garner additional information about the relative performance ofthese drugs.

Kommentare zum Review

- Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der methodischen Qualität (insbesondere bzgl. der Berücksichtigung weiterer möglicher Effektmodifikatoren (z. B. Gleason Score, PSA, etc.).
- AEs must be interpreted with caution as well since patients treated with mitoxantrone/prednisone may experience different rates of safety outcomes than those treated with prednisone alone.

Ghatalia P et al., 2017 [11].

Effect of Single-agent Daily Prednisone on Outcomes and Toxicities in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Pooled Analysis of Prospective Studies

Fragestellung

we performed a meta-analysis comparing the control or placebo arms of trials of patients with mCRPC that had or had not included low-dose oral daily prednisone.

Methodik

Population:

- metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)

Intervention/Komparator:

- single-agent placebo (or no anticancer therapy) or single agent prednisone (with or without a placebo) were eligible for analysis.
- Patients receiving prednisone combined with other agents were excluded.

Endpunkte:

- Efficacy outcomes (OS, progression-free survival [PFS], PSA response, pain response, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors response) and toxicity outcomes (toxicities of all grades and grade ≥ 3 toxicities) were collected, with special emphasis on hyperglycemia, hypertension, hypokalemia, skeletal-related events, and edema.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline from January 1966 to January 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score (0-5 Punkte)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 trials; 9 had control arms that contained prednisone (n = 2831) and 9 did not (n = 2784).

Charakteristika der Population:

- Across the 17 trials that reported patient age, the median age was 71 years (range, 67-75.5 years). Age, pre- and post docetaxel status, ECOG PS, and publication year were similar in both groups. No statistically significant difference was reported for any characteristic between the trials that included prednisone and those that had not.

Table 1 Randomized Trials Eligible for Meta-analysis

Investigator	CA[a]	TP	CA[b]	DS	Age,[c] y	ECOG PS 0-1 Versus 2, %	Hb,[c] mg/dL	AP,[c] IU/L	Baseline PSA,[c] ng/mL	GS ≥ 8, n (%)	LDH,[c] U/L	Overall With VM or LM, %	mOS, mo[d]	mPFS, mo[d]	Response, %		Toxicity, n (%)		Jadad Score
															PSA	RECIST	All	Grade ≥ 3	
Trials with control arms containing prednisone																			
DeBono et al,[6] 2011	398	III	394	Post	69 (39-90)	89 versus 11	11.8 (7.2-16.5)	NR	137.7 (0.6-1011.4)	189 (54)	237.5 (123-5125)	11 (liver)	10.9	3.6	5.5	2.8	381 (97)	175 (44.2)	5
Dreicer et al,[37] 2014	146[e]	III	365	Post	70 (48-87)	2 versus 7	NR	NR	134 (1-1900.9)	NR	NR	NR	15.2	5.7	10	3	95 (60)	55 (18)	5
Ryan et al,[38] 2013	218[e]	III	540	Pre	70 (44-90)	NR	NR	90 (21-3056)	37.7 (0.7-6606.4)	254 (50)	184 (87-781)	0 (overall)	27.2	8.3	24	16	524 (97)	225 (42)	5
De Wit et al,[39] 2014	685[f]	III	770	Pre	72 (46-90)	2 versus < 1	< 12, 28%	> 175, 24%	55.3 (1.71-3906)	397 (51)	NR	18 (overall)	29.5	8.7	28	NR	731 (95)	377 (49)	3
Michaelson et al,[40] 2014	167[e]	III	285	Post	68 (47-86)	100 versus 0	NR	NR	NR	129 (45)	NR	NR	11.8	4.1	NR	2	256 (90)	86 (30)	5
Boccardo et al,[41] 2008	44[e,i]	II	44	Pre	75.5 (63-89)	0, 84; 1-2, 15.8	13 (9.5-15.4)	321 (104-2756)	52.07 (5.34-3351)	≥7: 23 (60.5)	NR	0 (liver)	20.5[g]	4.5[h]	11.4	0	43.2%	18.2%	4
Small et al,[42] 2000	230[f]	III	230	Pre	68 (39-87)	NR	NR	NR	186 (6-7898)	NR	NR	12 (overall)	9.9	NR	16	NR	NR	NR	4
Tannock et al,[1] 1996	54[f]	NR	80	Pre	67 (64-74)	63 versus 26	NR	NR	NR	NR	NR	4 (overall)	17.4	NR	22	NR	NR	NR	2
Kantoff et al,[2] 1999	116[e]	NR	123	Pre	72 (65-75)	88 versus 12	12.4 (11-13)	163 (104-369)	141 (54-416)	NR	NR	16 (liver)	12.6	NR	21.5	NR	NR	NR	2
Total	2091	NA	2831	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Trials with control arms not containing prednisone																			
Scher et al,[9] 2012	208[e]	3	399	Post	NR	14.2 versus 7.2	NR	NR	19.2[j]; 10.3[j]	NR	19.2[j]; 8.5[j]	NR	13.6 (11.3-15.8)	2.9	2	4	390 (98)	212 (53)	5
Kwon et al,[11] 2014	305[e]	3	400	Post	67.5 (45-86)	98 versus 0	< 11, 28%; ≥ 11, 67%	< 1.5 × ULN, 58%; > 1.5 × ULN, 38%	176.4 (0-1376.8)	> 7, 47%	< 2 × ULN, 81%; > 2 × ULN, 13%	29 (overall)	10 (8.3-11)	2.1 (2.9-3.4)	5.2	NR	364 (92)	162 (41)	5
Beer et al,[10] 2014	845[e]	3	845	Pre	71 (42-93)	100 versus 0	13.1 (7.4-16.7)	86 (27-2350)	44.2 (0.3-3637)	52.5	185 (67-2321)	12.5 (overall)	31	3.9	3	5	218 (25.8)	16 (1.9)	5
Nelson et al,[43] 2012	NA	3	295	Pre	71 (46-90)	100 versus 0	NR	NR	52.9 (0.7-1860)	NR	NR	NR	22.5	6.5	NR	NR	256 (86.8)	120 (40.7)	5

Table 1 Continued

Investigator	CA[a]	TP	CA[b]	DS	Age,[c] y	ECOG PS 0-1 Versus 2, %	Hb,[c] mg/dL	AP,[c] IU/L	Baseline PSA,[c] ng/mL	GS ≥ 8, n (%)	LDH,[c] U/L	Overall With VM or LM, %	mOS, mo[d]	mPFS, mo[d]	Response, %		Toxicity, n (%)		Jadad Score
															PSA	RECIST	All	Grade ≥ 3	
James et al,[44,45] 2009	51[e]	2	205	Pre	72 (49-91)	NR	NR	NR	72 (0.1-3067)	NR	NR	NR	17.3	3.7[h]	NR	0	93 (87)	26 (24.3)	4
Pili et al,[46] 2011	38[f]	2	67	Pre	73.2 (48-89)	100 versus 0	13.2	87	19	>7, 25 (37)	206	15 (overall)	NR	3.3	NR	0	NR	10%	5
Carducci et al,[47] 2007	NA	3	401	Pre	72 (45-92)	97 versus 3	13.2 (9.1-18.1)	24.8 (2-1599)	79.6 (2.2-5424.8)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4
Carducci et al,[48] 2003	NA	2	104	Pre	72	NR	13.2	NR	94.8	NR	177	NR	NR	4.6[h]	NR	NR	NR	NR	4
Iversen et al,[49] 1997	68[f]	NR	68	Pre	73 (51-84)	0-1, 75%; 2-3, 25%	<6, 8.8%; 6-6.9, 20.6%; 7-7.9, 35.3%; >7.9, 35.3%	< 1.25 ULN, 41.2; 1.26-2.5, 20.6%; 2.6-5, 19.1%; 5.1-10, 11.8%	< 1.25, 13.2%; 2.6-5, 5.9%; 5.1-10, 13.2%; > 10, 67.7%	NR	NR	NR	6.1	NR	2	NR	NR	NR	3
Total	2962	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: AP = alkaline phosphatase; CA = control arm; DS = docetaxel status; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GS = Gleason score; Hb = hemoglobin; LDH = lactate dehydrogenase; LM = liver metastasis; mOS = median overall survival; mPFS = median progression-free survival; NA = not applicable; NR = not reported; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Pre = before docetaxel use; Post = after docetaxel use; PS = performance status; PSA = prostate-specific antigen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; ULN = upper limit of normal; VM = visceral metastasis.
[a]Number of patients evaluable for efficacy.
[b]Number of patients evaluable for toxicity.
[c]Data presented as median (range).
[d]Data in parentheses are 95% confidence intervals.
[e]For ORR.
[f]For PSA response rate.
[g]Defined as time to death.
[h]Defined as time to progression.
[i]Less than the median.
[j]Greater than the median.

Qualität der Studien:

- Randomized treatment allocation sequences were generated in all trials. The follow-up time was generally adequate for each trial. Four trials were in the low-quality group (Jadad score 2-3). All other trials were high quality (Jadad score 4-5).

Studienergebnisse:

- no significant differences were identified for OS or toxicities of any grade.

- A significantly greater PSA response rate (18.8% vs. 2.5%; P = 0.023) and a trend toward more frequent grade ≥ 3 fluid retention (1.0% vs. 0.4%; P = 0.097) was seen in the prednisone group.
- In bivariate analyses, prednisone was significant as a prognosticator of PSA response rate, adjusted for age, ECOG PS, previous docetaxel status, or year of publication.
- The median PFS was longer among the treatment arms with prednisone, irrespective of whether patients had received previous docetaxel (8.3 vs. 3.9 months for patients who received previous docetaxel and 4.1 vs. 2.5 months in the docetaxel-naive setting).
- Prednisone was significantly associated with PFS after adjusting for docetaxel status. Single-agent prednisone for mCRPC did not improve OS but was associated with a greater PSA response rate and PFS (Table 4).
- Overall and grade ≥ 3 toxicities were not significantly different with prednisone (Table 4).

Table 4 Significance (*P* Values) for Association of Prednisone With Outcomes in Bivariate Analyses

	Outcome					
Adjustment Factor	**OS**	**PFS**	**PSA**	**RECIST**	**Any Toxicity**	**Grade 3 Toxicity**
Age	.91	.13	.023[a]	.66	.22	.13
ECOG PS	.85	.16	.027[a]	.39	.73	.72
Docetaxel status	.90	.013[a]	.008[a]	.42	.52	.40
Year of publication	.71	.11	.010[a]	.57	.58	.34
Baseline PSA	.92	.035[a]	.074	.20	.20	.10
Visceral disease	.37	.21	.062	.84	.12	.016[a]
Study phase	.84	.10	.052	.74	.44	.30

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PS = performance status; PSA = prostate-specific antigen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.
[a]Statistically significant.

Anmerkung/Fazit der Autoren

our meta-analysis provides useful insights regarding the effect of prednisone on efficacy and toxicities. These data could assist in designing trials and also improve clinical practice. A rationale can be made to avoid daily prednisone in routine daily practice (except in combination with abiraterone, for which it is has a proven role to mitigate toxicities) and in the control arms of randomized trials. In contrast, in trial-ineligible and selected patients, investigators should use their discretion to provide low-dose oral corticosteroids for the potential palliative benefits.

Kommentare zum Review

The present study had the limitations of a trial-level meta-analysis. Individual patient level data were unavailable. However, trial-level meta-analyses appear to provide results similar to those from individual-patient level meta-analyses. Moreover, individual patient level data are generally unavailable for all eligible trials for a meta-analysis, and the individual analysis of a subset of trials will lead to selection biases. Differences in reporting did not permit us to compare toxicities of all grades in all 18 trials. Additionally, a multivariable analysis of all the endpoints was not possible. However, we were able to evaluate the most relevant toxicities.

Iacovelli R et al., 2017 [12].

The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer

Fragestellung

to update our previous findings related to abiraterone and enzalutamide, including the new available evidences both in castration-resistant prostata cancer (CRPC) and in metastatic hormone-sensitive prostata cancer (HSPC) settings.

Methodik

Population:

- patients with PC

Intervention/Komparator:

- abiraterone and enzalutamide ± prednisone group was considered to be the experimental arm and a placebo ± prednisone group the control

Endpunkte:

- Both all-grade (grades 1-4) and high-grade (grades 3-5) events were considered to be the main outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched MEDLINE/PubMed, the Cochrane Library, and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) University Meeting abstracts for citations from 2013 to June 15, 2017.
- search criteria were limited to articles published in the English language and phase III or phase II randomized controlled trials in patients with PC

Qualitätsbewertung der Studien:

- Study quality was assessed using the Jadad 5-item scale, taking into account randomization, double blinding and withdrawals. The final score ranged from 0 to 5.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 articles were included in the qualitative and quantitative syntheses (n=8660 patients).[13-19]
- Four studies compared abiraterone plus prednisone over a placebo plus prednisone, whereas the remaining 3 compared enzalutamide over a placebo in 2 studies and enzalutamide over bicalutamide in the last study.
- Five studies were performed in patients with metastatic CRPC and 2 in patients with metastatic HSPC.

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

- All the studies were randomized, double-blind clinical trials, with the exception of the Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) trial, which was an open label study. This last trial has 3 points in the Jadad score, whereas all other studies have 5 points.

Studienergebnisse:

Table 1 Main Characteristics of the Included Studies

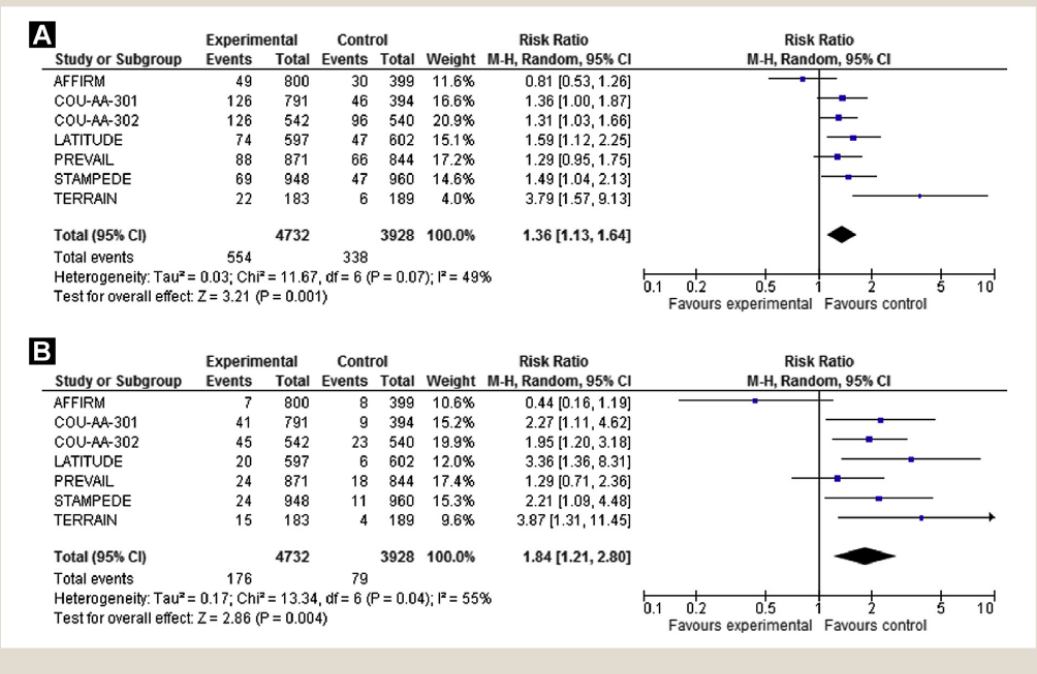
Trial	Year	Previous Docetaxel	Required ADT	Experimental Arm		Control Arm		Median Treatment Duration, mos Exp./Ctr.	Median Follow-up, mos	CTCAE Version	Jadad Score
				No. Pts	Therapy	No. Pts	Therapy				
COU-AA-301	2012	Yes	Yes	791	Abiraterone + P 10 mg	394	Placebo + P 10 mg	8.0/4.0	12.8	3	5
COU-AA-302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

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

Cardiac Toxicity

- In the experimental arm, the incidence of all-grade cardiac events was 11.7%, whereas in the control arm, it was 8.6%.
- Treatment with new hormonal agents increased the risk of all-grade toxicity by 36% and high-grade cardiac toxicity by 84%, both significant heterogeneity (Figure 2A & 2B).

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



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

- abiraterone increased significantly all-grade and high-grade cardiac toxicity compared with placebo, but enzalutamide was not significantly associated (Table 2).

Table 2 Incidence and Relative Risk of Cardiovascular Toxicities by Type of Treatment

Type of Toxicity	Toxicity Grade	Abiraterone				Enzalutamide			
		Exp. Arm, %	Ctr. Arm, %	RR (95% CI); *P* Value	Heterogeneity	Exp. Arm, %	Ctr. Arm, %	RR (95% CI); *P* Value	Heterogeneity
Cardiac	All	13.7	9.5	1.41 (1.21-1.64); <.001	$\chi^2 = 0.96$, $P = .81$; $I^2 = 0\%$	8.6	7.1	1.41 (0.75-2.63); .28	$\chi^2 = 9.82$, $P = .007$; $I^2 = 80\%$
	High	4.5	2.9	2.22 (1.60-3.27); <.001	$\chi^2 = 1.09$, $P = .8$; $I^2 = 0\%$	2.5	2.1	1.32 (0.85–2.06); .2	$\chi^2 = 8.44$, $P = .01$; $I^2 = 76\%$
Hypertension	All	26.2	14.8	1.79 (1.45-2.21); <.001	$\chi^2 = 9.47$, $P = .02$; $I^2 = 68\%$	10.5	4.2	2.74 (2.07–3.63); <.001	$\chi^2 = 2.36$, $P = .31$; $I^2 = 15\%$
	High	6.9	3.6	2.19 (1.73-2.78); <.001	$\chi^2 = 4.52$, $P = .21$; $I^2 = 34\%$	4.8	2.2	2.44 (1.64–3.63); <.001	$\chi^2 = 1.91$, $P = .39$; $I^2 = 0\%$

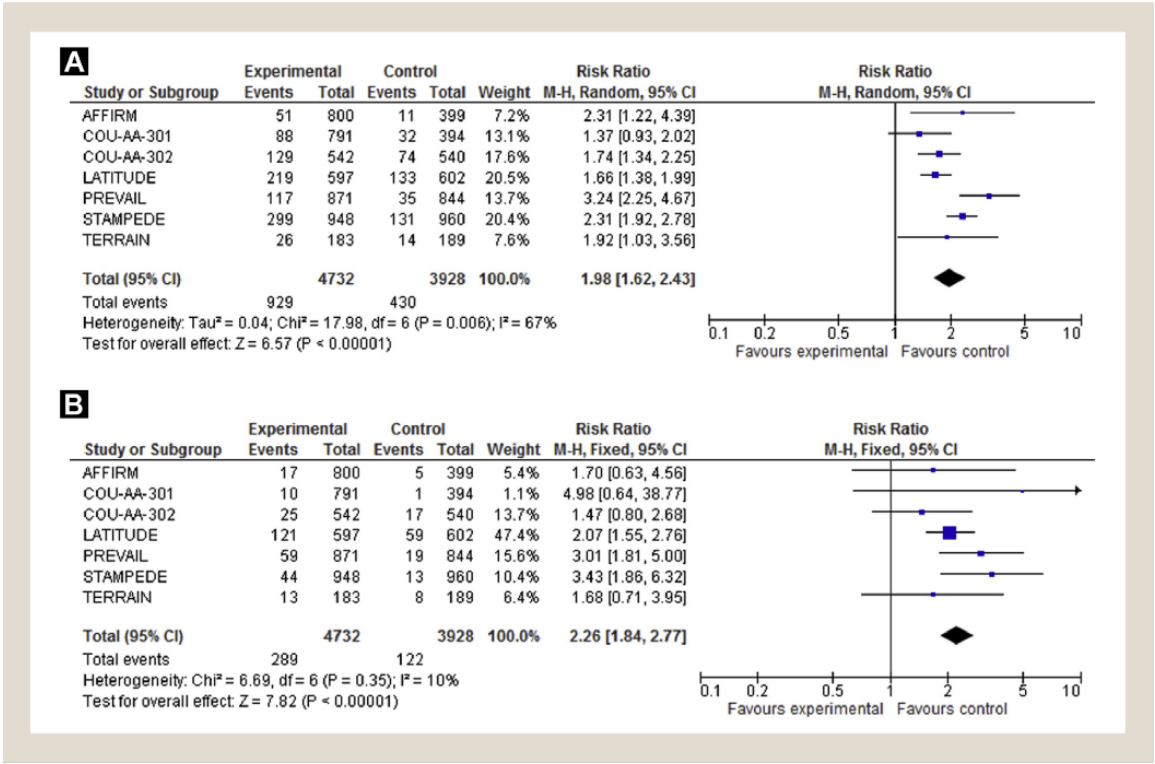
Abbreviations: CI = confidence interval; Ctr. = control; Exp. = experimental; I^2 = inconsistency; RR = risk ratio.

- No differences were found in the RR of both all-grade (P =0.9) and high-grade (P= 0.3) cardiac toxicity between abiraterone and enzalutamide.
- When studies performed in patients with HSPC were compared with those performed in patients with CRPC, patients treated with abiraterone with CRPC have significant major incidence of high-grade cardiac toxicity events compared with patients with HSPC, but no increase of all-grades cardiac toxicity was found. The same evidence was found for patients treated with placebo.

Hypertension

- Treatment with new hormonal agents increased the risk of all-grade toxicity by 98% and more than doubled the risk of high-grade hypertension (Figure 3A & 2B).

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



- Abiraterone and enzalutamide were significantly associated with all-grade and high-grade hypertension (Table 2).
- A significant difference was found in the RR for all-grade (P=0.04) but not for high-grade (P=0.7) hypertension between abiraterone and enzalutamide.
- When studies performed in patients with HSPC were compared with those performed in patients with CRPC, patients treated with abiraterone for HSPC have major incidence of hypertension, but the difference was not significant. When the incidence of hypertension

was compared in patients treated with placebo, patients with HSPC have a significantly increased incidence of adverse events compared with patients with CRPC.

Role of Prednisone Dose

- A total of 2267 patients received prednisone 10 mg daily, and 3107 patients received prednisone 5 mg daily; among these 2 groups, 1333 and 1545 received abiraterone.
  - o No significant difference was found between the RR of all-grade and high-grade cardiac toxicity in patients treated with 10 mg or 5 mg prednisone.
  - o No significant difference was found between the RR of all grades and high-grade hypertension in patients treated with 10 mg or 5 mg prednisone

Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite these limitations, our analysis reported a significant increase of cardiac toxicity and hypertension in patients receiving abiraterone or enzalutamide for PC. Considering that, patients should be investigated for pre-existing risk factors in order to optimize those who are modifiable, and there should be careful follow-up for the onset of new treatment-related cardiovascular events.

Kommentare zum Review

The increased incidence of cardiac toxicity in patients treated for CRPC but not for HSPC suggests that the length of therapy with abiraterone, longer in patients with HSPC, is not directly related to the increased risk of cardiac events. These are probably related to the longer duration of Androgen deprivation therapy (ADT) in patients with CRPC. The increased incidence of hypertension in HSPC is probably related to the use of lower dose of prednisone in these trials and to the increased risk of abiraterone-related toxicities.

The evaluation of cardiovascular toxicity in this analysis must also account for several factors. First, not all the patients had previous therapy with ADT, and others could have several years of exposition and continue this treatment during the administration of new hormonal therapies. This analysis was also unable to explore the effect of several other factors such as a patient's medical history, age, and other possible data that may be predictive of cardiovascular toxicity. Moreover, the definition of cardiac toxicity includes several diseases that cannot be standardized over the trials included.

Poorthuis MHF et al., 2017 [17].

First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials.

Fragestellung

The aim of this study is to systematically evaluate all available treatment options in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Methodik

Population:

- chemotherapy-naive patients with mCRPC

Intervention:

- first-line treatment (abiraterone, enzalutamide, 223radium, sipuleucel-T, orteronel, or classic androgen receptor-blocker therapy)

Komparator:

- placebo, prednisone, or each other

Endpunkte:

- PFS, OS, QoL like Prostate cancer (FACT-P) questionnaire or EQ-5D questionnaire, or AE

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane library (including CDSR, DARE, and CENTRAL) from 2007 to 1 March 2016 to identify articles reporting original data written in English or Dutch

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=10 RCTs, davon 9 mit Placebovergleich und 1 RCT mit Vergleich von Biculatamid 50mg tgl. und Enzalutamide 160mg tgl.

Charakteristika der Population:

Table 1 Overview of baseline demographic and clinical characteristics of the patients in the included randomised clinical trials.

Study	No. of included patients		Experimental agent	Comparison	Median/mean (range) age, years		Patients previously treated with chemotherapy or docetaxel, *n* (%) or %	Median PSA level, ng/mL[a]	Sites of metastases, *n* (%)[a]	Duration of follow-up, months, median	Trial identification number
	Exp.	Comp.			Exp.	Comp.					
COU-AA-302 [16–21]	546	542	Abiraterone acetate 1000 mg daily plus prednisone 5 mg twice a day	Prednisone 5 mg twice daily plus placebo	71.0 (44–95)	70.0 (44–90)	0 (0)	42.0/37.7	Bone only: 274 (51)/267 (49) Soft tissue or node: 267 (49)/271 (50) Visceral 0 (0)/0 (0)	49.2	NCT00887198
PREVAIL [22,23]	872	845	Enzalutamide 160 mg daily	Placebo	72 (43–93)	71 (42–93)	0 (0)	54.1/44.2	Bone: 741 (85.0)/690 (81.7) Lymph node: 437 (50.1)/434 (51.4) Visceral disease (lung or liver): 98 (11.2)/106 (12.5)	~22	NCT01212991
ALSYMPCA [24–28]	614[b]	307[b]	^{223}Radium 50 kBq/kg every 4 weeks; total of 6 injections	Placebo	71 (49–90)[c]	71 (44–94)[c]	Previous docetaxel use: 352 (57)/174 (57)[d]	146/173[e]	≥2 bone: 614 (100)/307 (100) Visceral: 0 (0)	36 (planned)	NCT00699751
^{223}Radium vs placebo trial [29,30]	33	31	^{223}Radium 50 kBq/kg every 4 weeks; total of 4 injections	Placebo	73 (57–88)	72 (60–84)	N/A[f]	167/233[g]	Bone: 64 (100)	≥18 (range 18–24)	NCT00459654
IMPACT [31,32]	341	171	Sipuleucel-T every 2 weeks, total of 3 infusions	Placebo	72 (49–91)	70 (40–89)	Previous chemotherapy use: 19.6% vs 15.2%. Previous docetaxel use: 15.5% vs 12.3%.	51.7/47.2	Bone only: (50.7)/(43.3) Soft tissue only: (7.0)/(8.2) Bone and soft tissue: (41.9)/(48.5) Visceral: (0)/(0)	34.1	NCT00065442
D9901and D9902A [33,34]	147	78	Sipuleucel-T every 2 weeks, total of 3 infusions	Placebo	72 (47–85)	71 (50–87)	6.9% vs 9.0%[h]	50.7/45.8	Bone only: (44.5)/(26.7) Soft tissue only: (8.2)/(13.3) Bone and soft tissue: (47.3)/(60.0) Visceral: (0)/(0)	N/A	NCT00005947 and NCT01133704
ELM-PC4 [35]	781	779	Orteronel 400 mg plus prednisone 5 mg twice daily	Placebo plus predisone 5 mg twice daily	71.0 (65.0–77.0)	72.0 (66.0–77.0)	0 (0)	55.8/55.3	Bone: 730 (93)/705 (91) Liver: 27 (3)/45 (6) Lung: 71 (9)/70 (9) Lymph node: 346 (44)/329 (42)	20.7	NCT01193244
Bicalutamide vs placebo trial [36–39]	102	101	Bicalutamide 80 mg daily	Placebo	<75 years: 53 (52.0%) ≥75 years: 49 (48.0%)	<75 years: 50 (49.5%) ≥75 years: 51 (50.5%)	0 (0)	<60: 40 (39.2%)/37 (36.6%) ≥60: 62 (60.8%)/64 (63.4%)	Bone: 40 (39.2)/40 (39.6) Lymph node: 28 (27.5)/38 (37.6) Other: 2 (2.0)/3 (3.0)	62.4	N/A

TERRAIN [40]	184	191	Bicalutamide 50 mg daily	Enzalutamide 160 mg daily	71 (48–91)	71 (50–96)	0 (0)	22/21	Bone only: 83 (45)/92 (48) Soft tissue only: 36 (20)/29 (15) Bone and soft tissue: 64 (35)/69 (36) Missing: 1 (1)/1 (1)	16.7/20.0	NCT01288911

[a]If possible, data are provided for the experimental group and the control group respectively. [b]The number of included patients without previous docetaxel use was 262 and 113 in the experimental group and the comparison group, respectively. [c]The median age of included patients without previous docetaxel use was 74 (49–90) and 74 (52–94) years in the experimental group and the comparison group, respectively. [d]These patients that had not received docetaxel, declined or were not healthy enough to receive docetaxel. [e]The median PSA level of included patients without previous docetaxel use was 88 (4–5837) and 98 (2–2210) µg/L for the experimental group and the comparison groups, respectively. [f]Patients with chemotherapy during the past 6 weeks were excluded from this study. [g]Two consecutive rising amounts of serum PSA was one of the inclusion criteria. [h]These patients received chemotherapy ≥6 months prior to inclusion. Comp, comparison group; Exp, experimental group; IQR, interquartile range; kBq, kilobecquerel.

<u>Qualität der Studien:</u>

- Siehe Angaben im Ergebnisteil

<u>Studienergebnisse:</u>

- Abiraterone plus prednisone vs placebo plus prednisone

Patient or population: Chemotherapy-naive asymptomatic or mildly symptomatic patients with mCRPC and without visceral metastases
Intervention: Abiraterone plus prednisone
Comparison: Placebo plus prednisone

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Placebo plus prednisone	Corresponding risk Abiraterone plus prednisone				
PFS	**649 per 1000**	**420 per 1000** (376–472)	**HR 0.52** (0.45–0.61)	1088 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
OS Deaths	**714 per 1000**	**637 per 1000** (584–688)	**HR 0.81** (0.70–0.93)	1088 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
QoL FACT-P deterioration after 1 year	**795 per 1000**	**652 per 1000** (604–700)	**RR 0.82** (0.76–0.88)	1088 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
Toxicity AE grade ≥3	**437 per 1000**	**533 per 1000** (472–607)	**RR 1.22** (1.08–1.39)	1082 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	

The **corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). GRADE Working Group grades of evidence: High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.*

- Enzalutamide vs placebo

Patient or population: Chemotherapy-naïve asymptomatic or mildly symptomatic patients with mCRPC
Intervention: Enzalutamide
Comparison: Placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Placebo	Corresponding risk Enzalutamide				
PFS at 12 months	**191 per 1000**	**39 per 1000** (31–48)	**HR 0.19** (0.15–0.23)	1633 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
OS at 12 months Survival	**830 per 1000**	**715 per 1000** (654–774)	**HR 0.71** (0.60–0.84)	1717 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
QoL FACT-P	**229 per 1000**	**396 per 1000** (339–461)	**RR 1.73** (1.48–2.01)	1616 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
QoL EQ-5D	**159 per 1000**	**277 per 1000** (222–342)	**RR 1.74** (1.40–2.15)	1435 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
Toxicity AE grade≥ 3	**371 per 1000**	**430 per 1000** (382–482)	**RR 1.16** (1.03–1.30)	1715 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	

The **corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). GRADE Working Group grades of evidence: High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.*

- 223Radium vs placebo

Patient or population: Patients with mCRPC and ≥2 bone metastases and no known visceral metastases. This RCT included patients with previous docetaxel use and docetaxel-naive patients considered unfit for docetaxel
Intervention: ^{223}Radium
Comparison: Placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Placebo	Corresponding risk 223-Radium				
PFS	–	–	–	–	–	No evidence available
OS (continuous)	**16.1 months**	**11.5 months**	**HR 0.69** (0.52–0.92)	474 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	Not possible to calculate the mean difference since no details on statistical variability were provided.
OS at 24 months	**129 per 1000**	**64 per 1000** (35–114)	**HR 0.48** (0.26–0.88)	64 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**†	
QoL meaningful improvement at week 24 by FACT-P total score	**83 per 1000**	**182 per 1000** (96–343)	**RR 2.18** (1.15–4.12)	434 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
QoL meaningful improvement at week 24 by EQ-5D utility score	**153 per 1000**	**218 per 1000** (139–344)	**RR 1.43** (0.91–2.25)	474 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**‡	
Toxicity	**592 per 1000**	**575 per 1000** (480–687)	**RR 0.97** (0.81–1.16)	383 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**‡	
Toxicity Haematological AE grade 3–4	**65 per 1000**	**83 per 1000** (15–467)	**RR 1.29** (0.23–7.24)	64 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**†,‡	
Serious AEs	**452 per 1000**	**235 per 1000** (113–479)	**RR 0.52** (0.25–1.06)	64 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**†,‡	

The **corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). GRADE Working Group grades of evidence: High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate. †High risk of bias because of no blinding of patients and personnel after 12 months with 24 months of follow-up. ‡Lower interval of the CI results in different conclusion than the upper limit.*

- Sipuleucel-T vs placebo

Patient or population: Asymptomatic or mildly symptomatic patients with mCRPC and without visceral metastases
Intervention: Sipuleucel-T
Comparison: Placebo

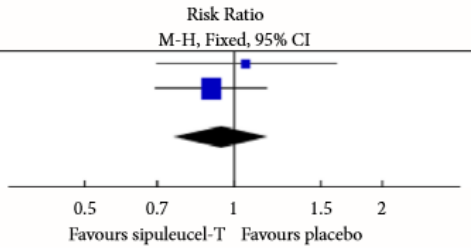
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Placebo	Corresponding risk Sipuleucel-T				
PFS	Unknown	Unknown	**IMPACT:** HR 0.95 (0.77–1.17) **D9901 and D9902A:** HR 1.26 (0.95–1.68)	3 studies	⊕⊕⊖⊖ **low**†,‡	Continuous outcomes are not provided in the studies and HRs of the two studies could not be pooled, because in the IMPACT study, the risk estimate was defined as the risk in patients treated with sipuleucel-T divided by the risk in patients treated with placebo and in the D9901 and D9902A studies, the risk estimate was defined as the risk in patients treated with placebo divided by the risk in patients treated with sipuleucel-T.
OS	Unknown	Unknown	**IMPACT:** HR 0.78 (0.61–0.98) **D9901 and D9902A:** HR 1.50 (1.10–2.05)	3 studies	⊕⊕⊕⊖ **moderate**†	Continuous outcomes are not provided in the studies and HRs of the two studies could not be pooled, because in the IMPACT study, the risk estimate was defined as the risk in patients treated with sipuleucel-T divided by the risk in patients treated with placebo and in the D9901 and D9902A studies, the risk estimate was defined as the risk in patients treated with placebo divided by the risk in patients treated with sipuleucel-T.
QoL	–	–	–	–	–	No evidence available
Toxicity AE grade 3 or 4 AEs	**340 per 1000**	**320 per 1000** (259 to 402)	**RR 0.94** (0.76–1.18)	720 (3 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**†,‡	

The **corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). GRADE Working Group grades of evidence: High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate. †IMPACT: unclear risk of bias due to no description of allocation concealment. D9901 and D9902A: unclear risk of bias due to no description of randomisation methods, allocation concealment, blinding methods, and protocol. ‡Lower interval of the CI results in different conclusion than the upper limit.*

- sipuleucel-T vs placebo for the outcome of AEs (grade ≥3)

Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
D9901 and D9902A	49	147	21	67	26.8%	1.06 [0.70, 1.62]
IMPACT	107	338	59	168	73.2%	0.90 [0.70, 1.17]
Total patients		485		235	100.0%	0.94 [0.76, 1.18]
Total events	156		80			

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.43$, $df = 1$ ($P = 0.51$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect $Z = 0.50$ ($P = 0.61$)



- Orteronel plus prednisone vs placebo plus prednisone

Patient or population: Chemotherapy-naive patients with mCRPC and radiographic nodal, bone or visceral metastases
Intervention: Orteronel plus prednisone
Comparison: Placebo plus prednisone

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk Orteronel	Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
PFS	Unknown	Unknown	**HR 0.71** (0.63–0.80)	1554 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	Continuous outcomes are not provided in the studies
OS	Unknown	Unknown	**HR 0.92** (0.79–1.08)	1554 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**†	Continuous outcomes are not provided in the studies
QoL	–	–	–	–	–	No evidence available
Toxicity AE grade 3–5	**406 per 1000**	**593 per 1000** (537–659)	**RR 1.46** (1.32–1.62)	1554 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	

The **corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). †Lower interval of the CI results in different conclusion than the upper limit. GRADE Working Group grades of evidence: High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.*

- Bicalutamide vs placebo

Patient or population: Chemotherapy-naive patients with mCRPC
Intervention: Bicalutamide
Comparison: Placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo	Illustrative comparative risks* (95% CI) Corresponding risk Bicalutamide	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
PFS	–	–	–	–	–	No evidence available
OS	N/A	N/A	**HR 0.78** (0.60–0.99)	203 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**†	Continuous outcomes are not provided in the studies
QoL		The mean QoL in the intervention groups was **3.19 higher** (1.82–8.20 higher)		203 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ **low**†	
Toxicity	–	–	–	0	–	No evidence available

The **corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). GRADE Working Group grades of evidence: High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate. †Unclear risk of bias because of details lacking regarding randomisation, allocation concealment, blinding, and a protocol.*

- Enzalutamide vs bicalutamide

Patient or population: Asymptomatic or mildly symptomatic patients with mCRPC and at least two bone lesions or soft tissue metastases
Intervention: Enzalutamide
Comparison: Bicalutamide

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Bicalutamide	Corresponding risk Enzalutamide				
PFS	Unknown	Unknown	HR 0.44 (0.34–0.57)	203 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	Continuous outcomes are not provided in the studies
OS	–	–	–	–	–	No evidence available
QoL	–	–	–	0	–	No evidence available
Toxicity AE grade 3–5	381 per 1000	400 per 1000 (309–514)	RR 1.05 (0.81–1.35)	372 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate†	

*The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). CI, confidence interval; RR, risk ratio; HR, hazard ratio. GRADE Working Group grades of evidence: High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate. †Lower interval of the CI results in different conclusion than the upper limit.*

Anmerkung/Fazit der Autoren

The best evidence for effective prolongation of OS and PFS in chemotherapy-naive patients with mCRPC was found for abiraterone plus prednisone and enzalutamide. In two RCTs that compared 223radium to placebo a prolonged OS considered of high quality in one and of moderate quality in the other was found in patients treated with 223radium, but the effect of 223radium on PFS is unknown. In three RCTs that compared sipuleucel-T to placebo a prolonged OS considered of moderate quality was found in patients treated with sipuleucel-T, but the PFS considered of low quality was not prolonged. In one RCT that compared orteronel with placebo, a prolonged PFS considered of high quality was found in patients treated with orteronel, but OS considered of moderate quality was not prolonged. In one RCT that compared bicalutamide to placebo, a prolonged OS considered of moderate quality was found in patients treated with bicalutamide, but the effect of bicalutamide on PFS is unknown. In one RCT that compared bicalutamide to enzalutamide, a prolonged PFS considered of high quality was found in patients treated with enzalutamide, but the effect on OS is unknown. Treatment options besides enzalutamide and abiraterone plus prednisone could be considered for individual patients by taking the quality of the studies, selection of patients, and both the QoL and AEs into consideration. The sequence and combination of treatment options in chemotherapy-naive patients with mCRPC remain a clinical challenge.

Roviello G et al., 2016 [18].

Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer

A meta-analysis of randomized trials

Fragestellung

The aim of this study is to evaluate and analyze the clinical data from randomized controlled clinical trials on the efficacy and safety of new antiandrogenic drugs in elderly patients (over 75 years old) with CRPC.

Methodik

Population:

- elderly human participants with CRPC

Intervention:

- new antiandrogenic drug interventions (Abiraterone, Enzaltuamide, Orteronel)

Komparator:

- placebo or active comparator

Endpunkte:

- survival expressed as the hazard ratio (HR) and secondary outcomes of progression-free survival (PFS) expressed as HR, time to prostatic antigen specific (PSA) progression expressed as HR, PSA response rate expressed as relative risk (RR), and major adverse effects (any grade 3–4 adverse event) expressed as RR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/ MEDLINE, the Cochrane Library, and American Society of Clinical Oncology (ASCO) University Meeting till April 1, 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=9 RCTS including 4 pre-chemotherapy studies (n=2025)

Charakteristika der Population:

- 4 prechemotherapy studies that included 2025 cases (1053 in the experimental arm and 972 as control arm).
- In 4 studies (COU-AA-301, COU-AA-302, ELM-PC 4, ELM-PC 5, Sun et al) the comparator was placebo plus prednisone, while AFFIRM and PREVAIL compared enzalutamide over placebo, finally in TERRAIN and STRIVE the comparator was bicalutamide.
- 5 postchemotherapy studies that included 1487 cases (917 in the experimental arm and 570 as control arm)

Characteristics of the included studies.

Trials	Treatment arms	Cases ≥75 years	Primary endpoints	Jadad score
AFFIRM	Enzalutamide vs placebo	199; 104	Overall survival	5
COU-AA-301	Abiraterone+prednisone vs placebo+prednisone	220; 111	Overall survival	5
COU-AA-302	Abiraterone+prednisone vs placebo+prednisone	185; 165	Radiographic progression-free survival and overall survival	5
ELM-PC 4	Orteronel+prednisone vs placebo+prednisone	453*; 470*	Radiographic progression-free survival and overall survival	5
ELM-PC 5	Orteronel+prednisone vs placebo+prednisone	367*; 194*	Overall survival	5
PREVAIL	Enzalutamide vs placebo	317; 292	Radiographic progression-free survival and overall survival	5
TERRAIN	Enzalutamide vs bicalutamide	54; 64	Progression-free survival	4
STRIVE	Enzalutamide vs bicalutamide	77; 97	Progression-free survival	4
Sun et al	Abiraterone+prednisone vs placebo	98†; 45†	Time to PSA progression	5

PSA=prostatic antigen specific.
* Patients over 70 years old.
† Patients over 65 years old.

Pre-chemotherapy studies + active comparator: TERRAIN, STRIVE

Qualität der Studien:

- Median Jadad Score was 5.

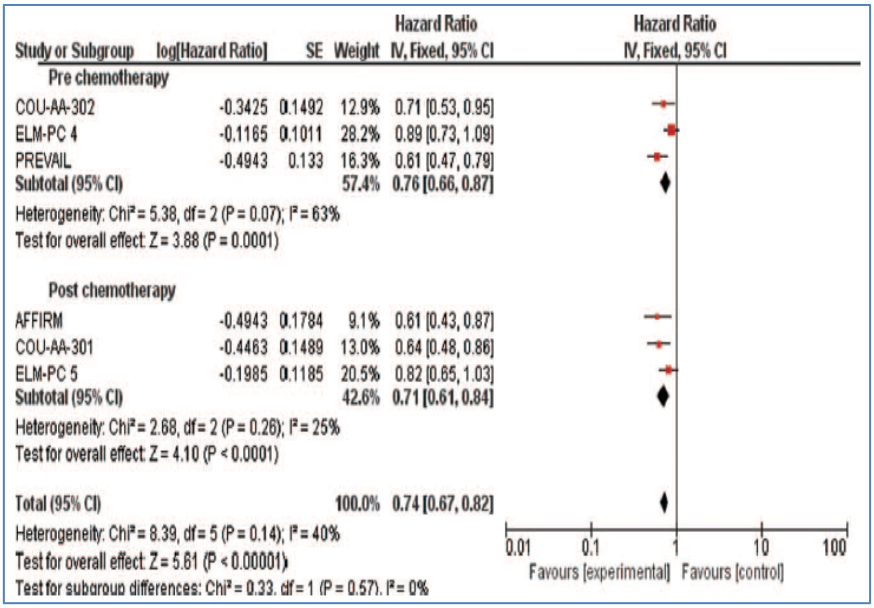
Studienergebnisse:

Data on overall survival, median treatment duration, and median follow-up of the included studies.

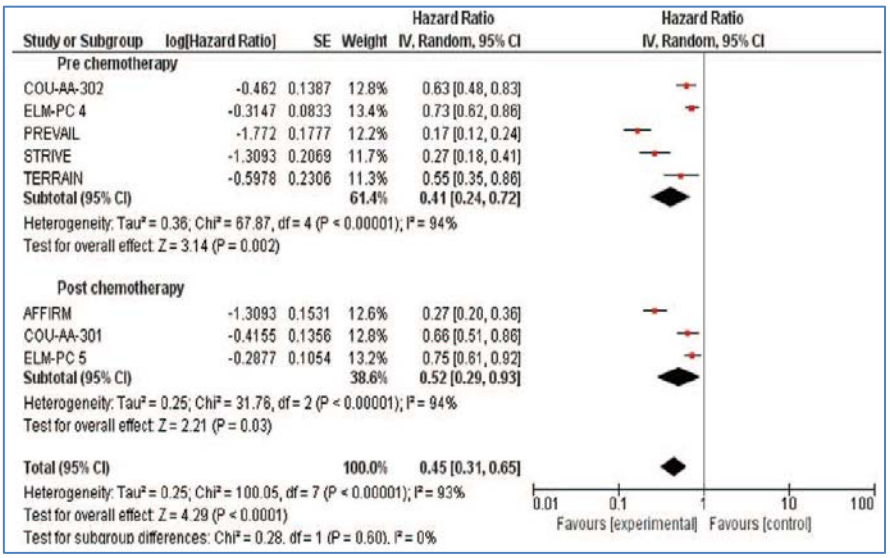
Study	Median OS, mo	Median PFS, mo	Median treatment duration, mo	Median follow-up, mo
AFFIRM				
E vs PL	18.2 vs 13.3; HR: 0.61	9.9 vs 2.8; HR: 0.45	NR	14.4
COU-AA-301				
AA+P vs PL+P	15.6 vs 9.3; HR: 0.64	6.6 vs 5.4; HR: 0.66	AA: 8; PL: 4	20.2
COU-AA-302				
AA+P vs PL+PR	28.6 vs 25.6; HR: 0.71	14.9 vs 8.3	AA: 13.8; PL: 8.3	49.2
ELM-PC 4				
O+P vs PL+P	29.4 vs 27.8; HR: 0.89	HR: 0.63; 13.8 vs 8.7; HR: 0.73	O: 10.1; PL:8.9	20.7
ELM-PC 5				
O+P vs PL+P	15.4 vs 13.1; HR: 0.82	8.3 vs 6.2; HR: 0.75	O: 6.2; PL: 5	10.7
PREVAIL				
E vs PL	32.4 vs 25.1; HR: 0.61	Not reached vs 3.7; HR: 0.17	E: 16.6; PL: 5	31
TERRAIN				
E vs BIC	NR	11.8 vs 5.1; HR: 0.55	E: 11.7; BIC: 5.8	E: 20; BIC: 16.7
STRIVE				
E vs BIC	NR	16.7 vs 5.6; HR: 0.27	E: 14.7; BIC: 8.4	NR
Sun et al				
AA+P vs PL+P	NR	NR	NR	12.9

A=abiraterone, BIC=bicalutamide, E=enzalutamide, HR=hazard ratio, mo=months, NR=not reported, OS=overall survival, P=prednisone, PFS=progression-free survival, PL=placebo.

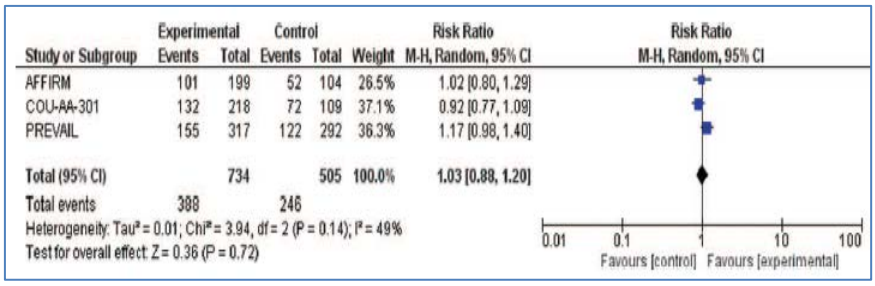
Overall survival (hazard ratios)



Progression-free survival (hazard ratios)



Any grade ≥3 adverse effect (relative risk)



Limitations

- Data were collected from 4 post hoc analyses; and 4 subgroup analyses of only 7 studies, and these studies exhibited very high levels of heterogeneity for some of the end-points.
- the studies involved patients who were asymptomatic or mildly symptomatic (COUAA- 302) and only exhibited bone metastases and patients with visceral disease (PREVAIL, ELM-PC 4, and TERRAIN), while the STRIVE trial included also patients without metastatic disease.
- the abiraterone and orteronel trials has been comparator to prednisone, whereas placebo were used in the enzalutamide trials except for bicalutamide in TERRAIN and STRIVE;
- the investigation of the adverse events was limited to number of patients with at least one grade 3–4 event; different versions of CTCAE has been adopted in the trial; specific toxicity data such falls, cognitive impairment, fatigue are lacking

Referenzen

[11] Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. Ann Oncol 2015;27:286–94.
[18] Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in elderly (75 years or older) chemotherapy naïve patients with metastatic castration resistant prostate. J Urol 2015;194: 1277–84. doi: 10.1016/j.juro.2015.07.004.
[19] Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17:153–63.
[20] Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. J Clin Oncol 2016;34:2098–3106.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis supports the evidence in favor of targeting the androgenic pathway with these novel agents in elderly men with a relative safety profile. In this contest, our analysis which involved patients aged >70 years old and aged >75 years in 4 studies support the use of new hormonal therapies in over 70 years old men.

Roviello G et al., 2016 [19].

Role of the novel generation of androgen receptor pathway targeted agents in the management of castration-resistant prostate cancer.

Fragestellung

In this meta-analysis, the efficacy and safety from randomized controlled trials (RCTs) of these new AR pathway targeted agents in patients with metastatic CRPC have been analysed and reported.

Methodik

Population:

- Patienten mit mCRPC

Intervention:

- Androgen-Rezeptor Medikament

Komparator:

- Placebo oder andere Intervention

Endpunkte:

OS expressed as the hazard ratio (HR) and secondary outcomes of progression-free survival (PFS) expressed as the HR, time to prostatic antigen specific (PSA) progression expressed as the HR, time to the first symptomatic skeletal event (SSE) expressed as the HR, PSA response rate expressed as relative risk (RR) and major adverse effects (grade 3e4 adverse events) expressed as RR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Cochrane Library, and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=8 (n=8598) with 5 pre-chemotherapy studies (n=3479)

Charakteristika der Population:

- 5 Studien mit Chemotherapie-naiven Patienten → Relevante Interventionen: Enzalutamid, Abirateron + Prednison)

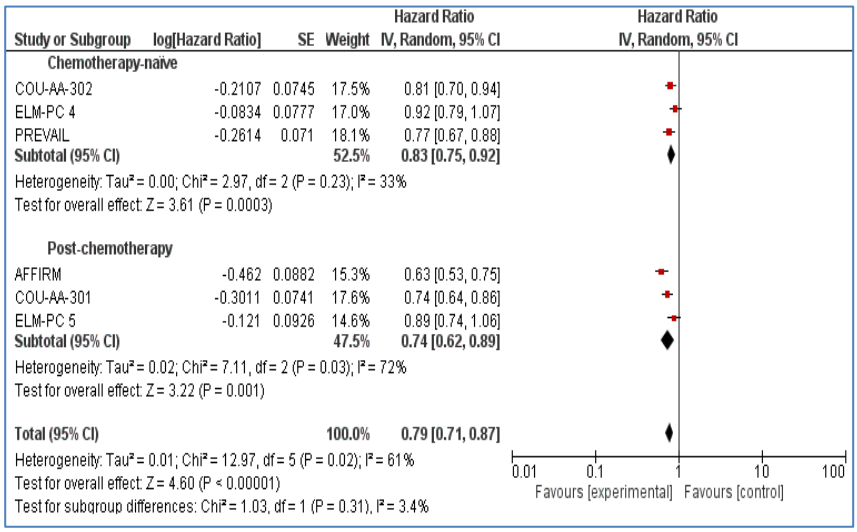
- Relevante Studien mit aktivem Vergleich: TERRAIN, STRIVE (Vergleich Enzalutamid versus Bicalutamid)
- 3 Studien mit Patienten nach Chemotherapie (Interventionen: Enzalutamid, Abirateron + Prednison)

Qualität der Studien:

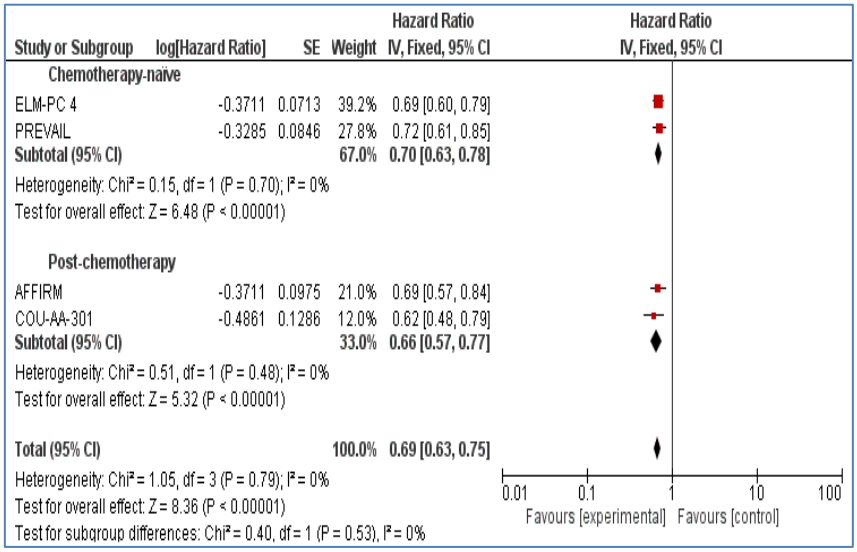
- Median Jadad score: 5

Studienergebnisse

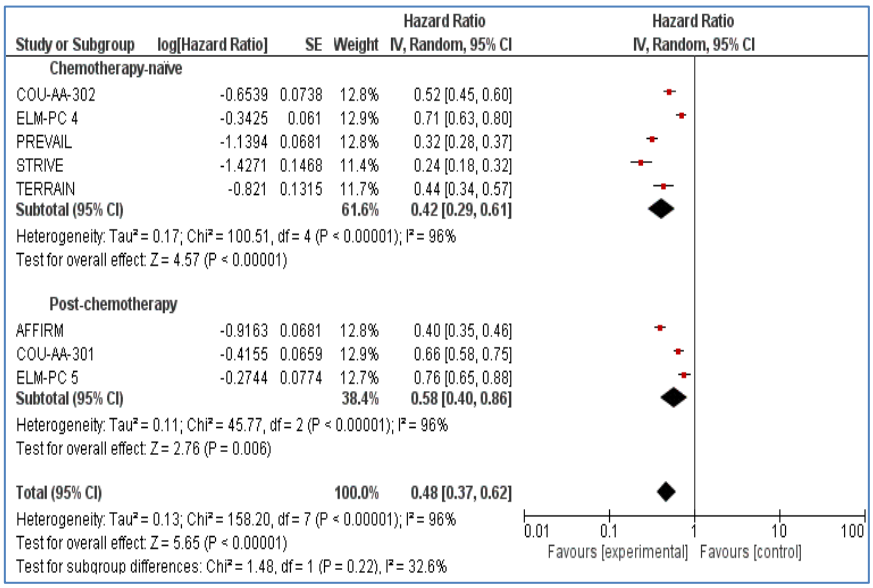
- Overall survival



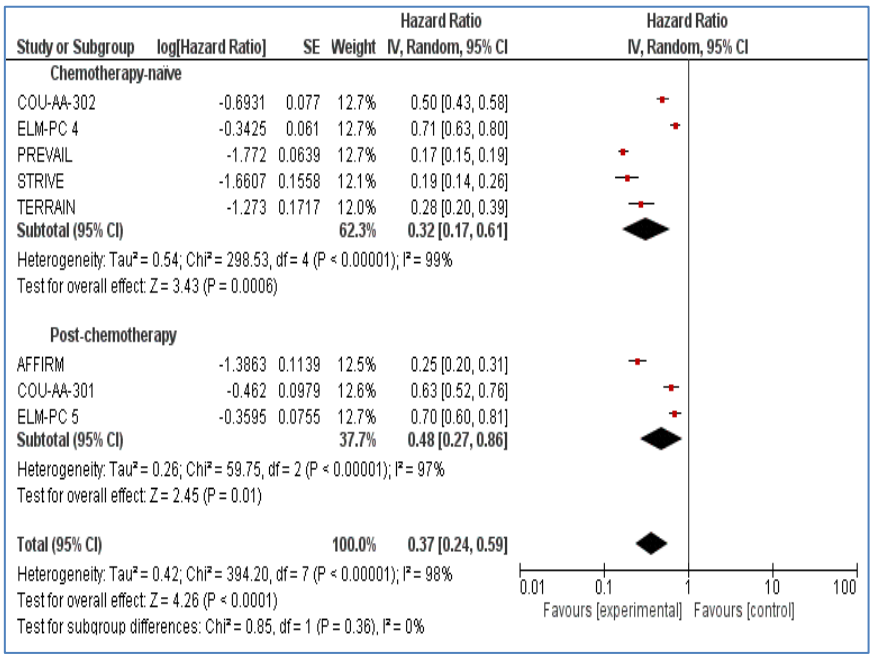
- First symptomatic skeletal event



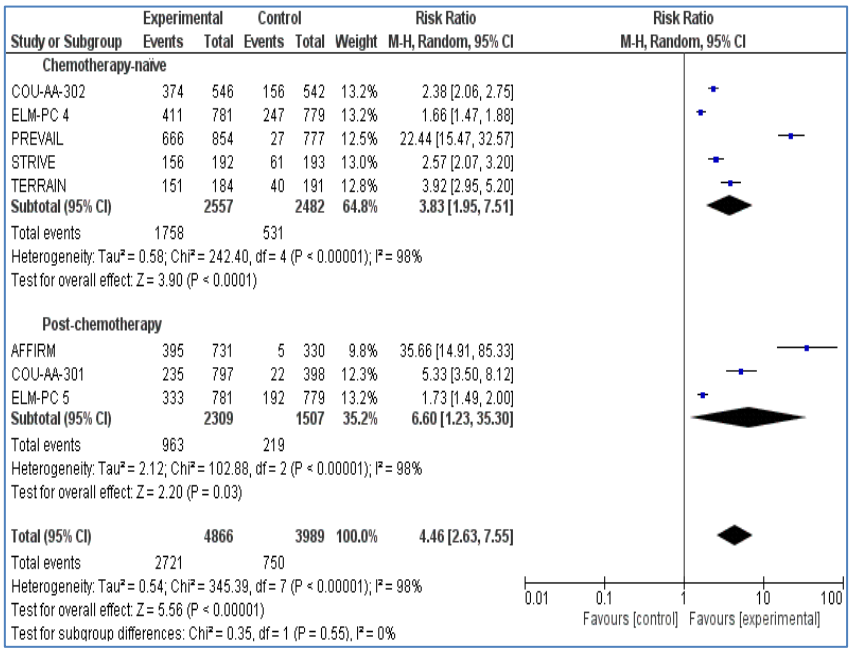
- Progression-free survival



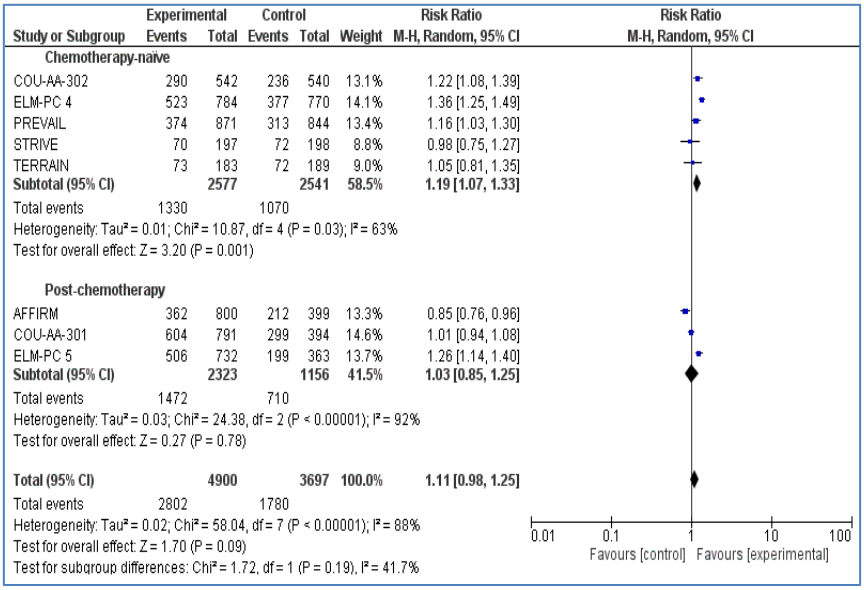
- PSA progression



- PSA response



- Grade ≥3 adverse effect



Referenzen
[17] Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol 2016 Jan 13. pii: S1470-2045(15) 00518e5.
[18] Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castrationresistant prostate cancer: the STRIVE trial. J Clin Oncol 2016 Jan 25.Anmerkung/Fazit der Autoren

Anmerkung/Fazit der Autoren

[…] This study confirmed the efficacy and safety of the novel androgen receptor pathway targeted agents.

[…] Currently, abiraterone and enzalutamide are approved for metastatic CRPC in the chemotherapy-naıve and postchemotherapy settings. Our literature-based meta-analysis

supports the existing evidence for targeting the androgenic pathway as CRPC still remains a hormone-driven disease.

Perletti, G. et al., 2015 [16].

Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to assess the efficacy and the safety of second-line agents targeting metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) that has progressed after docetaxel.

Methodik

Population:

- patients with mCRPC progressing during or after first-line docetaxel treatment

Intervention:

- systemic intervention: Siehe Ergebnisteil

Komparator:

- Placebo or an active treatment, combined or not with a corticosteroid.

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt: overall survival
- Sekundäre Endpunkte: radiographic progression-free survival (rPFS), adverse effects of grade 3 or higher.

Recherche/Suchzeitraum:

- ubMed, MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, BIOSIS, LILACS, other databases between January 2004 (the year docetaxel was first approved as first-line therapy for CRPC) and January 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration’s tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 articles met the inclusion criteria for the present review / total of 5047 patients were randomized to experimental (n = 3108) or control interventions (placebo/active drug; n = 1939).
- The experimental interventions tested in these studies were enzalutamide, ipilimumab, abiraterone acetate, orteronel and cabazitaxel.

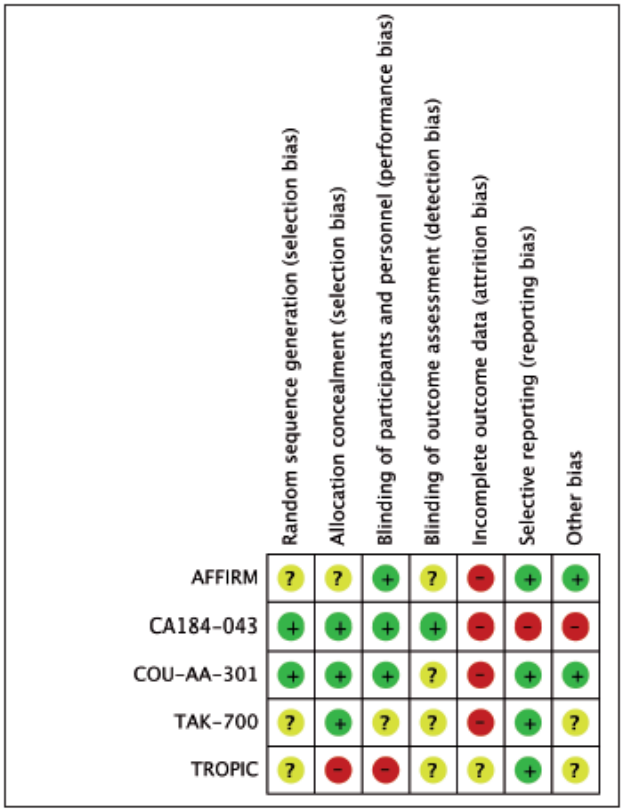
Charakteristika der Population:

Table 1. *Characteristics of included studies and baseline participant data.*

Study name[ref]	AFFIRM (10)	CA184-043 (11)	COU-AA-301 (12)	TAK-700 (16)	TROPIC (17)
Design	Phase-III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled trial.	Phase-III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled trial.	Phase-III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled trial.	Phase-III, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled trial.	Phase-III, randomized, parallel group, open-label, active drug-controlled trial.
Total randomized patients (n)	1199	799	1195	1099	755
Group 1, experimental intervention (n. patients randomized)	Enzalutamide, oral, 4 x 40 mg once-daily (n=800)	Single dose of 8Gy radiotherapy for at least 1 and up to 5 bone fields, followed by intravenous ipilimumab, 10 mg/kg, every 3 weeks for up to 4 doses (n=399)	Abiraterone acetate, oral, 4 x 250 mg/day, for multiple 28-day cycles, plus prednisone, oral, 10 mg once-daily (n=797)	Orteronel, oral, 2x400 mg/day (Japanese patients: 2x300 mg/day), for multiple 28-day cycles, plus prednisone, oral, 5 mg twice-daily (n=734).	Cabazitaxel, intravenous, 25 mg/m^2 (1 hour infusion) every 21 days, plus prednisone, oral, 10 mg once-daily (n=378)
Group 2, comparator (control) intervention (n. patients randomized)	Placebo, oral, 4 tablets once-daily (n= 399)	Single dose of 8Gy radiotherapy for at least 1 and up to 5 bone fields, followed by intravenous placebo (0.9% sodium chloride), every 3 weeks for up to 4 doses (n=400)	Placebo tablets, oral, 4/day, for multiple 28-day cycles, plus prednisone, oral, 10 mg once-daily (n=398)	Placebo tablets, oral, 2/day, for multiple 28-day cycles, plus prednisone, oral, 5 mg twice-daily (n=365)	Mitoxantrone, intravenous, 12 mg/m^2 (15-30 min. infusion) every 21 days, plus prednisone, oral, 10 mg once-daily (n=377)
Dropouts	189 (Group 1, 111; Group 2, 78)	767 (Group 1, 379; Group 2, 388)	287 (Group 1, 184; Group 2, 103)	889 (Group 1, 583; Group 2, 306)	144 (Group 1, 86; Group 2, 58)
Median age (Group 1/Group 2)	69/69	69/67.5	69/69	69.5/70	68/67
ECOG = 0-1 (Group 1/Group 2)	91%/92%	96%/98%	90%/89%	92%/93%	93%/91%
ECOG = 2 (Group 1/Group 2)	9%/8%	Exclusion criterion	10%/11%	9%/7%	7%/9%
Presence of baseline visceral disease (Group 1/Group 2)	25%21%	28%29%	30%/24%	27%/27%	25%/25%
BPI pain score > 4 (Group 1/Group 2)	28%/29%	49%47%	45%/45%	3.0/3.0 (median value)	46%/45%
Disease progression within 3 months post-docetaxel (Group 1/Group 2)	ND	ND	66%/70%	ND	42%/48%
Previous hormone therapy (Group 1/ Group 2)	ND	17%/16%	100%/100%	96%/95%	99%/99%
Total Docetaxel dose (Group 1/Group 2)	600/600 mg/m^2	ND	906/895 mg/m^2	ND	576.6/529.2 mg/m^2
Corticosteroid use during trial (Group 1/Group 2)	48 %/45%	ND	100%/100%	100%/100%	100%/100%

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BPI = Brief Pain Inventory Score; ND = Not Determined.

Qualität der Studien:



- Für eine detaillierte Angabe zum Verzerrungspotenzial siehe **Anhang**.

Studienergebnisse:

- Compared to control cohorts (active drug-treated or placebotreated), the significant overall survival advantages achieved were 4.8 months for enzalutamide (hazard ratio for death vs. placebo: 0.63; 95% CI 0.53 to 0.75, P < 0.0001), 4.6 months for abiraterone (hazard ratio for death vs. placebo: 0.66, 95% CI 0.58 to 0.75, P < 0.0001) and 2.4 months for cabazitaxel (hazard ratio for death vs. mitoxantrone-prednisone: 0.70, 95% CI 0.59 to 0.83, p < 0.0001).
- Pooled analysis of androgen synthesis inhibitors orteronel and abiraterone resulted in significantly increased overall and progression-free survival for anti-androgen agents, compared to placebo (hazard ratio for death: 0.76, 95% CI 0.67 to 0.87, P < 0.0001; hazard ratio for radiographic progression: 0.7, 95% CI 0.63 to 0.77, P< 0.00001).
- Androgen synthesis inhibitors induced significant increases in risk ratios for adverse effects linked to elevated mineralocorticoid secretion, compared to placebo (risk ratio for hypokalemia: 5.75, 95% CI 2.08 to 15.90; P= 0.0008; risk-ratio for hypertension: 2.29, 95% CI 1.02 to 5.17; P = 0.05).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, several new agents have shown to be effective in prolonging survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer in the post-docetaxel setting. It may be hypothesized that survival may be further prolonged by combining these agents or by administering them sequentially. Randomized studies are warranted to demonstrate this hypothesis, but also to exclude reciprocal detrimental effects of these agents (22-26).

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2019 [15].

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 5.1 2019, (18.10.2019): AWMF Registernummer: 043/022OL

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft,, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [14].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Stand: 01.04.2018, gültig bis 30.04.2021
- In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden. Folgende Kategorien der Kennzeichnung werden verwendet:
  - geprüft 2018 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde bei der Erstellung der Leitlinie oder bei einer der anschließenden Aktualisierungen (2011, 2014, 2016) erstellt oder modifiziert. Die Gültigkeit der Empfehlung bzw. des Statements wurde während der Aktualisierung 2018 geprüft und mittels Abstimmung erneut konsentiert.
  - spezifiziert 2018 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2018 in Detailaspekten angepasst, die Aussage jedoch nicht verändert.
  - modifiziert 2018 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2018 in Teilen oder gänzlich aufgrund neuer Evidenz geändert.

- o neu 2018 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2018 neu erstellt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche zur 4. Aktualisierung 2018: Zu allen Fragestellungen erfolgte eine spezifische systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und den Datenbanken der Cochrane Library (Methodikeranmerkung: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben). Es wurden außerdem Studien berücksichtigt, die in Referenzlisten bekannter Studien oder durch Hinweise aus der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

LoE/GoR

- Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde das in Tabelle 2 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet.

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance") und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance") und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance") und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen

Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Der Begriff „Expertenkonses“ ersetzt den in den bisherigen Versionen der Leitlinie genutzten Begriff „Good Clinical Practice“ (GCP).

Empfehlungen Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

7.41 Erstlinientherapie asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

7.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer, progredienter Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen soll ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [763-767].	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.30	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.31	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Docetaxel • Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.32und 7.33.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [764-766, 768]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Hintergrundinformationen:

(..) Zur Therapie von Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung liegen Daten randomisierter Studien zu Formen der Antihormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid, sowie der Chemotherapie mit Docetaxel vor. Abirateron und Enzalutamid wurden gegen Placebo, Docetaxel gegen Mitoxantron getestet. Es liegen weder Daten zum direkten Vergleich der drei Arzneimittel, noch zu Kombinationen dieser Arzneimittel vor. Es sei darauf hingewiesen, dass Abirateron standardmäßig in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegeben wird. Die Empfehlungen für diese Patientenpopulation beruhen auf den Einschlusskriterien für Studien zur Erstlinientherapie mit Docetaxel [764, 765], Abirateron [766] und Enzalutamid [768].

7.32	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte (alphapetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder • Enzalutamid als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur:[766, 768]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Hintergrundinformationen:

Der Cyproteronacetat-17-Hemmer Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsupp-ression. Die COU-AA-302 Studie (n = 1088) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (medianes Gesamtüberleben: 34,7 vs. 30,3 Monate, HR: 0,81, 95 % KI: 0,70-0,93, p = 0,0033) [784]. Das vordefinierte Signifikanzniveau (0,001) wurde in dieser Studie nicht erreicht. Da bei Progredienz der Erkrankung ein Crossover vom Placebo- zum Abirateron-Arm erlaubt war, ist die Aussagefähigkeit des Endpunktes Überlebenszeit eingeschränkt.

(…) In der Zulassungsstudie [766] wird zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa acht Monaten berichtet. Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) in der Interimanalyse einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission, Symptomatik und Lebensqualität). (…) In der finalen Publikation [784] werden als häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen Herzerkrankungen (8 vs. 4%), erhöhte ALT-Werte (6 vs. <1%) und Bluthochdruck (5 vs. 3%) genannt.(…)

(…) In der Zulassungsstudie zur Erstlinientherapie [768] zeigte sich ein Überlebensvorteil für En-zalutamid gegenüber Placebo (Ergebnisse der geplanten Interimanalyse – medianes Gesamtüberleben: 32,4 vs. 30,2 Monate, HR: 0,71, 95% KI: 0,60-0,84, p<0,001). Das als co-primärer Endpunkt definierte radiografisch progressionsfreie Überleben wurde nicht in die Nutzenbewertung für die Zulassung einbezogen. Unter den sekundären Endpunkten wurden patientenrelevante signifikante Unterschiede zwischen Enzalutamid- und Placebo-Arm gefunden (Zeit bis zum ersten SRE, Dauer bis zu einer Ver-schlechterung der Lebensqualität oder Beginn einer Opiat-Therapie als Surrogat-Para-meter für Schmerz).

7.33	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinienthera-pie angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [764, 765]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

Hintergrundinformationen:

(…) Die TAX-327 Studie (n =1.006, Karnofsky-performance status ≥ 60 %) zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (Spanne null bis sieben Monate) bei drei wöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron; Randomisierung 1:1:1) für die Gesamtgruppe [764, 765]. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 20 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Alopezie (65 %), Fati-gue (53 %), Übelkeit/Erbrechen (42 %), Neutropenie (32 %), Diarrhoe (32 %), sensorische Neuropathie (30 %), Onychodystrophie (30 %). Der Anteil Therapie-assoziierter Todesfälle lag bei 0,3 %. Signifikant mehr Patienten, die Docetaxel erhalten haben, berichteten von einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Mitoxantron, die media-nen Veränderungen waren aber gering [764]. (…)

Docetaxel ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen [791].

7.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

7.35	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie in zwei- oder drei-wöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [764, 765]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

7.36	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) · Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder · Enzalutamid als Erstlinientherapie angeboten werden.	
A	Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [766, 768]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

7.37	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung mit ossären Metastasen ohne Nachweis extra-ossärer, distanter Metastasen kann Radium-223 als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [792]	
	Gesamtabstimmung: 82 %	

Hintergrundinformationen:

In einer kontrolliert randomisierten Studie (2:1 Randomisierung) von Parker et al. (ALSYMPCA) verlängerte das Radionuklid Radium-223 das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo signifikant [792]. Die Daten zeigten eine Verlängerung für den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens mit einem Median von 14,9 Monaten versus 11,3 Monaten zugunsten von Radium-223 (HR: 0,70; 95 % KI: 0,58-0,83; p < 0,001).

7.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Hintergrundinformationen:

Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Docetaxel (Karnofsky-Index ≥ 60 %), Enzalutamid (ECOG: 0-1) und Radium-223 (ECOG: 0-2) waren keine oder nur wenige Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. Des Weiteren können als Erstlinientherapie zusätzlich verschiedene Therapieoptionen angeboten werden.

7.39	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index < 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [764-766, 768, 792]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Hintergrundinformationen:

Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden. Mitoxantron kann in begründeten Einzelfällen in Erwägung gezogen werden. So zeigt eine systematische Übersichtsarbeit von Winquist [794], dass die Kombination aus Mitoxantron und Prednisolon zu einer Verbesserung in mehreren klinisch relevanten Endpunkten (Lebensqualität, Zeit bis zum Progress, Schmerzen) führen kann und eine wirksame Therapie darstellt. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen Steroidtherapie kann durch die Kombination aus Mitoxantron und Prednisolon jedoch nicht erreicht werden.

Zweitlinientherapie

In den Empfehlungen zur Zweitlinientherapie wird nicht zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten unterschieden. Aktuelle Studien schließen beide Patientengruppen ein.

7.40	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Cabazitaxel • Enzalutamid Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.41 - 7.43.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [792, 795-802]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.41	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann (alphabetische Reihenfolge) · Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder · Enzalutamid angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: Abirateron: [795, 796] Enzalutamid [798]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Hintergrundinformationen:

Unter Therapie mit Abirateron wurde nach einem medianen Follow-up von ca. zwölf Monaten in einer Interimsanalyse eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Me-dian 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo gezeigt [795]. In die randomisierte kontrol-lierte Studie (1.195 Patienten, 2:1-Randomisierung) waren asymptomatische und symptomatische Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand einbezogen (90 % ECOG 0-1), die vorher mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Raten an Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Chemotherapie geringer.

(…) Zur erneuten Therapie mit Abirateron, falls dieses bereits vor Erstlinientherapie mit Docetaxel eingesetzt wurde, sind derzeit keine Daten verfügbar.

7.42	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [799]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.43	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Radium-223 bei ossären Metastasen angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [792]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

7.44	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky < 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf Referenzen zu 7.43 und [99, 173, 803].	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Hintergrundinformationen:

Im Unterschied zu Abirateron und Enzalutamid (jeweils gegen Placebo) wurde Cabazitaxel versus Mitoxantron (jeweils in Kombination mit Prednison) getestet. Zu Cabazitaxel liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (1:1-Randomisierung, open label, d. h. die Anwendung der Medikamente erfolgte nicht verblindet). Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine ausgeprägte Metastasierung auf. Im Vergleich zu Mitoxantron als Chemotherapeutikum wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebensverlängerung um 2,4 Monate (15,1 Monate vs. 12,7 Monate, HR: 0,70; 95 % KI: 0,59-0,83, p < 0.0001) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überleben um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR: 0,74; 95 % KI: 0,64-0,86, p < 0,0001) erreicht. Signifikante Effekte auf weitere Endpunkte (Tumor Response und PSA-Response) konnten gezeigt werden, wohingegen die Unterschiede in der Symptomatik nicht signifikant waren. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Die Leitliniengruppe will besonders auf die potentiellen Nebenwirkungen des Medikaments hinweisen, v. a. febrile Neutropenie. Dies schließt auch behandlungs-bedingte Todesfälle ein. In der deutschen Behandlungsrealität ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedriger als in der Zulassungsstudie [812].

Cabazitaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem me-tastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vor-behandelt sind [814].

7.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad 0	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.40) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [804-811]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

Hintergrundinformationen:

Mit 177Lu-PSMA-Liganden findet sich ein neuer Ansatz zur Radionuklid-Therapie in der klinischen Erprobung. In zehn kleinen retrospektiven Fallserien [804-811, 815, 816] (drei davon mit überlappenden Populationen) wird die experimentelle Behandlung ohne Vergleichstherapie beschrieben. In einigen Studien traten Grad 3-4 Toxizitäten auf, in anderen nur mildere Nebenwirkungen. Als Wirksamkeit-Endpunkt wird zumeist eine Abnahme des PSA-Spiegels genannt; der Anteil der Patienten, die mindestens eine Reduktion von 50% erreichte, variiert recht stark zwischen den Fallserien. Die Überlebensdauer wird selten berichtet. Aufgrund der sehr schwachen Datenlage lässt sich keine zuverlässige Aussage zum Stellenwert dieser Therapie treffen. Daher handelt es sich bis auf weiteres bei einer 177Lu-PSMA-Behandlung nach dem Ausschöpfen der anderen, empfohlenen Therapie-optionen um einen Therapieversuch, der nur nach Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden kann.

7.4.3.2. Zweitlinientherapie nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung

7.46	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Erstlinientherapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.40) angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zur Sequenztherapie nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung liegen keine Daten aus prospektiv randomisierten Studien vor. Sie ist aber zunehmend häufige Praxis, wenn zugelassene Medikamente konsekutiv eingesetzt werden. Daten zum Einfluss des sequenziellen Einsatzes von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Radium-223 beschränken sich auf Fallserien. Entsprechend gibt es keine belastbaren Aussagen über zusätzliche Nebenwirkungen oder den Einfluss auf progressionsfreies Überleben oder die Gesamtüberlebenszeit. Somit kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlini-enbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie (Docetaxel) in der Zweitlinie. Festzuhalten ist allerdings, dass in den bislang vorliegenden restrospektiven Studien mit Enzalutamid nach Abirateron ein geringeres PSA-Ansprechen erzielt wird als in der Erstlinientherapie (18 bis 34% vs. 78%) [818-821]. Ähnliches scheint für Abirateron nach Enzalutamid zu gelten (9% vs. 62%) [821].

Referenzen:

764. Tannock, I.F., et al., Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N. Engl. J. Med, 2004. 351(15): p. 1502-1512. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213
765. Berthold, D.R., et al., Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol, 2008. 26(2): p. 242-245. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665
766. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med, 2013. 368(2): p. 138-148. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172
767. Kantoff, P.W., et al., Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 363(5): p. 411-422. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862
768. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 2014. 371(5): p. 424-433. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730
784. Ryan, C.J., et al., Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2015. 16(2): p. 152-160. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341
791. European Medicines Agency, Docetaxel. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf
792. Parker, C., et al., Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 369(3): p. 213-223. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050

794. Winquist, E., et al., 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**: p. 112. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670021
795. de Bono, J.S., et al., Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 364(21): p. 1995-2005. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468
804. Rahbar, K., et al., German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. J Nucl Med, 2017. 58(1): p. 85-90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765862
805. Yadav, M.P., et al., 177Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. 44(1): p. 81-91. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27506431
806. Kratochwil, C., et al., PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. J Nucl Med, 2016. 57(8): p. 1170-1176. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26985056
807. Ahmadzadehfar, H., et al., Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. Oncotarget, 2016. 7(11): p. 12477-12488. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871285
808. Fendler, W.P., et al., Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. Oncotarget, 2017. 8(2): p. 3581-3590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683041
809. Ahmadzadehfar, H., et al., Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. EJNMMI. Res, 2015. 5(1): p. 114. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099227
810. Baum, R.P., et al., 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. J Nucl Med, 2016. 57(7): p. 1006-1013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795286
811. Heck, M.M., et al., Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. J Urol, 2016. 196(2): p. 382-391. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26964917
812. Heidenreich, A., et al., Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. Eur Urol, 2013. 63(6): p. 977-982. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116658
814. European Medicines Agency, Cabazitaxel. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002018/WC500104764.pdf
815. Rahbar, K., et al., Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Clin Nucl Med, 2016. 41(7): p. 522-528. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088387
816. Rahbar, K., et al., Response and Tolerability of a Single Dose of 177Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. J Nucl Med, 2016. 57(9): p. 1334-1338. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056618
818. Azad, A.A., et al., Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Eur Urol, 2015. 67(1): p. 23-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25018038
819. Cheng, H.H., et al., Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. Prostate Cancer Prostatic. Dis, 2015. 18(2): p. 122-127. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600186
820. Suzman, D.L., et al., Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. Prostate, 2014. 74(13): p. 1278-1285. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25053178
821. Terada, N., et al., Exploring optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. Journal of clinical oncology, 2017. 35(6 Suppl): p. 219-219. http://www.ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.219

Alberta Health Services, 2018 [1].

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-010 Version 1

Advanced/ Metastatic Prostate Cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- How should advanced/ metastatic prostate cancer be treated?
- How should advanced/ metastatic prostate cancer patients be followed after treatment?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline was originally developed to include early stage prostate cancer in 2005 (updated in January 2009, January 2011, September 2013, October 2014, March 2015) and subsequently split into an advanced/ metastatic only guideline in June 2018.

- Repräsentatives Gremium unklar, keine Patientenvertreter*innen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse (Delphi Prozess) und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- For the 2018 guideline updates, PubMed was searched; Inclusion criteria: phase III clinical trials, published between January 1, 2010 and June 1, 2018, English language.

LoE/GoR

- Critical Appraisal of the Evidence: The Knowledge Management Specialist (KMS) synthesizes the relevant details of the studies included from the literature search into evidence tables. The quality of the included primary studies is rated by the KMS and reviewed with the Guideline Working Group members according to the following criteria:
  - Level I – evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias or meta-analyses of RCTs without heterogeneity
  - Level II – small RCTs, large RCTs with potential bias, meta-analyses including such trials, or RCTs with heterogeneity
  - Level III – prospective cohort studies
  - Level IV – retrospective cohort studies or case-control studies
  - Level V – studies without a control group, case reports, or expert opinions
- The strength of the recommendations will be rated by the GWG members according to the following criteria originally developed by the Infectious Diseases Society of America and adapted for use by the European Society for Medical Oncology (ESMO):
  - Grade A – strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit
  - Grade B – generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit
  - Grade C – optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages
  - Grade D – generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes

- Grade E – never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes

Empfehlungen

Castrate Resistant Metastatic Disease (Stage M0, M+)

Management

The benefits of treatment are primarily palliative and related to quality of life, although some systemic therapies confer a small survival advantage.

Management of M0 Disease

1. The standard of care is monitoring PSA. In patients with a rapid doubling time (<6 months), more frequent imaging and closer clinical follow-up should be undertaken.

2. Clinical trial options should be considered.

Management of M+ Disease

1. All patients with mCRPC should be considered for novel anti-androgen therapy (abiraterone, enzalutamide) or clinical trial options PRIOR to initiation of previously used agents (such as NSAA's)

2. Systemic Therapy

Clinical trials should be given first consideration where appropriate. Currently, there is no data to support one of these agents/sequences over the other.

A. 1st line options:

i. Abiraterone acetate 1g oral daily in combination with prednisone 5 mg oral twice daily (COUGAR 302) can be used prior to docetaxel.[14,15]

ii. Docetaxel 75mg/m2 IV every 3 weeks in combination with prednisone at a dose of 5 mg twice daily.[54]

iii. Enzalutimide 160mg oral daily can be used prior to docetaxel (PREVAIL).[16] Funding is currently being sought.

B. 2nd line options:

i. Post progression on docetaxel chemotherapy:

a. Abiraterone acetate17 or enzalutamide (AFFIRM)[17]

b. Cabazitaxel 25mg/m2 IV every 3 weeks in combination with prednisone 10 mg oral daily.[56]

c. Radium 223 can be given to patients with symptomatic bony metastatic CRPC without visceral metastases (ALSYMPCA).[18,19] Ra 223 is administered upon referral to nuclear medicine and given at a dose of 50 kBq (1.35 microcurie) per kg body weight at 4 week intervals for a total of 6 injections. Radium 223 is not funded in Alberta.

• Patient selection is important. These patients should be discussed in multidisciplinary tumor board rounds.

ii. Post progression on Abiraterone or Enzalutamide

a. Docetaxel chemotherapy

C. Subsequent lines:

i. Sequencing with another agent listed above not previously used. For example, abiraterone → docetaxel → enzalutamide → cabazitaxel is a reasonable sequence. There are many others. There is no data to suggest the preferred sequence.

ii. Docetaxel rechallenge or Mitoxantrone 12mg/m2 every 3 weeks in combination with prednisone 5 mg oral twice a day may provide palliation.

iii. Sipuleucel-T is not Health Canada approved.

D. Mitoxantrone 12mg/m2 every 3 weeks in combination with prednisone 5 mg oral twice a day can provide adequate palliation in 2nd or subsequent line.

E. Bone targeted therapy: treatment with bisphosphonates bone targeted agents should be considered for some patients with metastatic castrate resistant prostate cancer. See the bone health guideline (available: https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx).

F. It is important to note that chemotherapy is NOT indicated in patients without evidence of metastatic disease on imaging whose only have manifestation of hormone insensitive disease is a rising PSA.

3. Palliative Radiotherapy

For a complete list of recommendations, see the Alberta Palliative Radiotherapy guidelines located (http://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx in the Radiotherapy Special Topics section). In brief:

A. EBRT to symptomatic sites

B. Strontium 89 (Metastron®) can be considered for appropriate indications, including:

i. Multiple painful sites of bone metastases on both sides of diaphragm

ii. Patient and/or tumor factors contraindicating the use of multiple fields of EBRT for palliation

iii. Adequate bone marrow reserve (NB: Platelet count > 100)

iv. No evidence of impending spinal cord compression

v. No plans for systemic chemotherapy

Management of Oligometastatic Disease

1. The role of local therapy to the prostate (i.e. RT or prostatectomy) and the role of SBRT to sites of metastatic disease remains investigational and should be considered in the context of a clinical trial or based on review in multidisciplinary rounds.

Follow-up

• Patients on docetaxel, abiraterone, enzalutamide, or cabazitaxel should be monitored as per standard protocols. At a minimum, PSA response should be evaluated 12 weeks after starting treatment.

• Once therapy with one of these agents has been discontinued, patients should be assessed for further therapy.

• Repeat staging investigations are recommended at the time of progression.

• Patients who have responded well to docetaxel chemotherapy can be re-challenged in the case of subsequent progressive disease.

• Duration: as clinically indicated

Table 1: Systemic Therapy Trials for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

Drug	Trial Name	Indication	Arms of Study	PFS	p-value	Median OS	p-value
Abiraterone[17,21]	COU-AA-301 (NCT00638690)	Post Docetaxel	5 mg of prednisone twice daily with 1000mg (4x 250mg) of abiraterone acetate (797 patients) or placebo (4x 250mg) daily	Abiraterone group: 5.6mo Placebo: 3.6 mo	p <0.001	Abiraterone group: 14.8mo Placebo: 10.9mo Median follow-up: 12.8mo	p<0.001, HR: 0.65, 95%CI: 0.54-0.77
Abiraterone[14,15]	COU-AA-302 (NCT00887198)	Pre Docetaxel	Abiraterone acetate 1000mg (4 x 250mg) plus prednisone (5mg twice daily) (544 patients) vs placebo plus prednisone (544 patients)	Radiographic PFS Abiraterone group: 16.5mo vs placebo: 8.2mo median follow-up 22.2mo	p<0.0001, HR: 0.52, 95%CI: 0.45-0.61	Abiraterone: 35.3mo Placebo: 30.1 mo	p=0.0037 HR: 0.80; 95%CI: 0.69-0.93
Enzalutamide[16]	PREVAIL (NCT01212991)	Pre Docetaxel	872 in the enzalutamide group, 845 in the placebo group	Radiographic PFS at 12 months was 65% in the enzalutamide group compared to 14% in the placebo group	p<0.001, HR: 0.19, 95%CI: 0.15-0.23	OS was 72% (626 patients) in the enzalutamide group vs 63% (532 patients) in the placebo group	p<0.001, HR: 0.71, 95%CI: 0.60-0.84
Enzalutamide[22,23]	AFFIRM (NCT00974311)	Post Docetaxel	Enzalutamide 160mg once daily (four capsules) (800 patients) vs placebo (399 patients).	Radiographic PFS Enzalutamide group: 8.3mo Placebo: 2.9mo	p<0.001, HR: 0.40	Enzalutamide group: 18.4mo Placebo: 13.6mo	p=0.0151, HR: 0.79, 95%CI: 0.66-0.95
Docetaxel[24-26]	TAX 327	Metastatic CRPC	Docetaxel 75 mg/m^2 q3 weekly + prednisone 5 mg bid vs. Mitoxantrone 12 mg/m^2 + prednisone 5 mg bid (3rd arm of weekly docetaxel demonstrated no benefit)	N/A	N/A	Docetaxel 18.9 vs Mitoxantrone 16.5 months	p=0.009, HR: 0.76, 95%CI: 0.62-0.94)
Cabazitaxel[27,28]	TROPIC (NCT00417079)	Post Docetaxel	10mg oral prednisone daily and 12mg/m^2 mitoxantrone intravenously over 15-30min (377 patients) or 25 mg/m^2 cabazitaxel intravenously over 1h (378 patients) every 3 weeks	cabazitaxel group:2.8mo mitoxantrone group:1.4mo	p<0.0001, HR:0.74 95%CI: 0.64-0.86	Cabazitaxel group: 15.1mo Mitoxantrone group: 12.7mo	p<0.001, HR: 0.63, 95%CI: 0.53-0.75
Sipuleucel-T (Not Health Canada Approved)[29]	IMPACT (NCT000065442)	Asymptomatic or minimally symptomatic CRPC	Sipuleucel-T (341 patients) vs placebo (171 patients).	Similar	p=0.40, HR: 0.92, 95%CI: 0.75-1.12	Sipulencel-T group: 25.8mo Placebo: 21.7mo	p=0.03, HR 0.78, 95%CI: 0.61-0.98
Radium-233 (Xofigo)[18,19]	ALSYMPCA (NCT00699751)	Post docetaxel or non-docetaxel candidates	Radium-233- six injections (1 every 4 weeks), 50kBq/kg of body weight, intravenously vs matching placebo	Time to First Symptomatic Skeletal Event (median): Radium-223: 15.6mo Placebo: 9.8mo	p<0.001, HR: 0.66, 95%CI: 0.52-0.83	Radium-233: 14.9mo Placebo: 11.3mo	p=0.03, HR: 0.78, 95%CI: 0.61-0.98

Referenzen

14. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013 Jan 10,;368(2):138-148.
15. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol 2014 Nov;66(5):815-825.
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014 Jul 31,;371(5):424-433.
17. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011 May 26,;364(21):1995-2005.
18. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013 Jul 18,;369(3):213-223.
19. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol 2014 Jun;15(7):738-746.

17. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011 May 26,;364(21):1995-2005.
18. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013 Jul 18,;369(3):213-223.
19. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol 2014 Jun;15(7):738-746.

21. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012 Oct;13(10):983-992.
22. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012 Sep 27,;367(13):1187-1197.
23. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. Lancet Oncol 2014 Sep;15(10):1147-1156.
24. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004 Oct 07,;351(15):1502-1512.
25. Berthold DR, Pond GR, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. Ann Oncol 2008 Oct;19(10):1749-1753.
26. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock AIF. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clin Cancer Res 2008 May 01,;14(9):2763-2767.
27. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozgüroglu M, Hansen S, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol 2013 Sep;24(9):2402-2408.
28. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010 Oct 02,;376(9747):1147-1154.
29. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010 Jul 29,;363(5):411-422.

ASCO, 2017 [20].

Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Do second-line hormonal therapies play a role in the treatment of chemotherapy-naive men with castration-resistant prostate cancer (CRPC)?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- The search included the MEDLINE (PubMed: 1985 through June 2015), and Cochrane Library databases (www.cochranelibrary.com to May 31, 2014). Conference proceedings from the 2010-2015 ASCO Annual and Genitourinary meetings were also searched for randomized controlled trials reporting on outcomes of interest

LoE

Guide for Rating Quality of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits *v* harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Fragestellungen und Empfehlungen

1. Should a castrate state be maintained in patients who develop CRPC?

PCO 1. For men who develop CRPC despite castrate levels of testosterone:

- Patients should be maintained in a castrate state indefinitely. This PCO is based on indirect scientific evidence and current understandings of disease progression mechanisms in prostate cancer. A discussion with patients about the limited nature of available scientific evidence and the balance among potential harms, benefits, costs, and patient preferences is essential when planning treatment.
- A castrate state should be maintained through orchiectomy or pharmacologic castration (eg, luteinizing hormone–releasing hormone [LHRH] agonists/antagonists, antiandrogens).

Literature review and analysis

No randomized controlled trials (RCTs) met the sample size inclusion criteria. Within the supplementary literature, one small RCT suggested a cost and potential cause-specific survival advantage for intermittent versus continuous androgen blockade in men who develop CRPC (who have not had an orchiectomy), but the study was not adequately powered.[30] However, retrospective post hoc analyses of a prospective series reported that eugonadal or superphysiologic levels of testosterone are associated with a risk of progression and death in men with CRPC.[29] Multiple adverse effects and harms were reported with ADT, including hot flushes, fatigue, impotence, gynecomastia, loss of libido, osteoporosis, and a risk for metabolic syndrome.[31-33]

Clinical interpretation

Maintenance of a castrate state through orchiectomy or pharmacologic castration in patients who develop CRPC despite castrate levels of testosterone is suggested, which is supported by current understandings of disease progression mechanisms[34] and agrees with published guidelines.[35-37] RCTs are needed, such as the ongoing German SPARE trial of abiraterone acetate plus LHRH therapy versus abiraterone acetate–sparing LHRH therapy in chemotherapy-naive patients with progressive CRPC, to measure the clinical benefit of continued ADT (LHRH therapy) during second-line hormonal therapy (ClinicalTrial.gov identifier NCT02077634).

Table 2. Results of Phase III Randomized Trials

First Author	No. of Patients	Treatment Arms (active agents)	Patient Outcomes: PSA Decline ≥ 50%, %	Objective Response, % CR	PR	SD	Median Survival, Months PFS	OS
Ryan[21,22]	542	Prednisone/placebo	24	16		69	8.3	30.3
	546	Prednisone/abiraterone acetate	62	36		61	16.5	34.7
			$P < .001$	$P < .001$			$P < .001$	$P < .01$
Beer[23]	845	Placebo	3	1	4	NR	3.9	30.2*
	872	Enzalutamide 160 mg/d PO	78	20	39	NR	Not reached (but at 12 months, 81% risk reduction)	32.4*
			$P < .001$	$P < .001$			$P < .001$	$P < .001$
Shamash[24]†	136	Dex/DES—immediate	68	NR	NR	NR	8.1	19.4
	133	Dex/DES—delayed	64	NR	NR	NR	8.1	18.8
Small[25]†	132	AAWD	11	2		NR	NR	16.7
	128	AAWD/ketoconazole	27	20		NR	NR	15.3
			$P = .002$	$P = .02$				
Fossa[26]†	101	Prednisone	9	NR	NR	NR	3.4	10.6
	100	Flutamide	10	NR	NR	NR	2.3	11.2
Dawson[27]†	73	Megestrol acetate—low dose	14	NR	3	30	3.8	11.2
	76	Megestrol acetate—high dose	9	NR	1	37	4.3	12.1

Abbreviations: AAWD, antiandrogen withdrawal; CR, complete response; DES, diethylstilbestrol; Dex, dexamethasone; LHRH, luteinizing hormone–releasing hormone; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PO, orally; PR, partial response; PSA, prostate-specific antigen; SD, stable disease.

*Including the 116 additional deaths after enzalutamide was offered to eligible patients receiving placebo, at 18 months, estimated median overall survival was 31 months (placebo) versus not yet reached (enzalutamide) (hazard ratio = 0.73; 95% CI, 0.63 to 0.85; $P < .001$), a 27% risk reduction following crossover.

†Patients were enrolled before AAWD; only 15 such patients were enrolled before protocol change.

<u>In chemotherapy-naive patients who develop CRPC and have radiographic evidence of metastases but minimal symptoms (M1a/ M1s CRPC), should second-line hormonal therapies be used? If so, what agents are recommended?</u>

PCO 3. After first-line hormonal treatment failure and a discussion with chemotherapy-na¨ıve patients about potential harms, benefits, costs, and patient preferences,

- Abiraterone acetate plus prednisone should be offered because they significantly improved rPFS and OS as well as secondary end points, including median time to opiate use, chemotherapy initiation, performance status deterioration, and PSA progression (v prednisone alone). The drugs are also well tolerated.
- Enzalutamide should be offered because it significantly improves rPFS and OS. Secondary end points are also improved, including time to initiation of cytotoxic chemotherapy, risk of a first skeletal-related event, complete or partial soft tissue

response, time to PSA progression, time to deterioration in quality of life, and decline in PSA of ≥ 50% from baseline (v placebo). The drug is also well tolerated.

- Alternative treatment options include immunotherapy (sipuleucel-T),[11] chemotherapy (docetaxel and prednisone),9 and radium-223. • If none of these therapies can be obtained or tolerated by the patient, other antiandrogens, prednisone, and ketoconazole/ hydrocortisone may be offered because they provide modest clinical benefits in this population, but no survival benefits have been established.
- Other alternative treatment options include enrollment in a clinical trial and observation.
- No evidence provides guidance about the optimal order of hormonal therapies after second-line hormonal therapy for patients with M1 CRPC. The panel was unable to come to a consensus about sequencing.
- Other second-line hormonal therapy options where results from phase III trials are pending are not suggested. • Palliative care should be offered to all chemotherapy-naive men with M1 CRPC, particularly to those who exhibit symptoms or decreased quality of life.[20]

Literature review and analysis

Three phase III RCTs identified in the systematic review provide the evidence base to inform this PCO.[21,23,25] An RCT (COU-AA-302) of abiraterone acetate plus prednisone administered in chemotherapy-naive men with primarily asymptomatic metastatic CRPC resulted in a statistically significant rPFS benefit compared with placebo and prednisone (median rPFS, 16.5 v 8.3 months; HR, 0.53; 95% CI, 0.45 to 0.62; P < .001). Time to opiate use, chemotherapy initiation, performance status deterioration, and PSA progression also were significantly longer in the abiraterone acetate arm (P < .01).[21] After a median follow-up of 49.2 months, abiraterone acetate plus prednisone significantly prolonged OS (median, 34.7 v 30.3 months; HR, 0.81; 95% CI, 0.70 to 0.93; P = .0033) with an acceptable toxicity profile.[41] Similar OS and rPFS benefits for abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone were seen among men age ≥ 75 years.[42]

An RCT23 (PREVAIL) compared enzalutamide (160 mg oral) versus placebo administered in chemotherapy-naive men with cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate with documented asymptomatic or mildly symptomatic metastases who had PSA progression, radiographic progression, or both in soft tissue or bone, despite receipt of LHRH analog therapy or orchiectomy. The trial was stopped early as a result of significantly improved survival results for patients administered enzalutamide, with an 81% reduction in the risk of radiographic progression or death at 12 months (HR, 0.19; 95% CI, 0.15 to 0.23; P < .001) and a 29% reduction in the risk of death at 18 months (HR, 0.71; 95% CI, 0.60 to 0.84; P < .001) as well as significantly improved time to initiation of chemotherapy, reduction in risk of first skeletal event, time to PSA progression, and response rate combined with an acceptable toxicity profile. Similar OS and rPFS benefits for enzalutamide were seen among men age ≥ 75 years.43 With respect to patient-reported outcomes,[44] median time to deterioration in Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate total score was significantly longer for patients administered enzalutamide (11.3 months; 95% CI, 11.1 to 13.9 months) than placebo (5.6 months; 95% CI, 5.5 to 5.6 months; HR, 0.62; 95% CI, 0.54 to 0.72; P < .001). A significantly greater proportion of patients administered enzalutamide (v placebo) reported clinically meaningful improvements in the Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate total score (40% v 23%), the EuroQual Group Health Questionnaire utility index (28% v 16%), and the visual analog scale (27% v 18%; all P < .001).

In an open-label extended analysis of 787 of the 1,717 patients enrolled in the PREVAIL study, rPFS (as a post hoc analysis only) and OS were revisited after the prespecified number of deaths for the final analysis (n = 784) was reached.[45] With the inclusion of data from 5 months postcrossover for the placebo group, the median follow-up was 31 months. By this point, 52% of the original 872 patients in the enzalutamide arm and 81% of the original 845 in the placebo arm had received subsequent antineoplastic therapies (chemotherapy, abiraterone acetate, sipuleucel-T, or radium-223 dichloride) known to affect survival. Similar statistics were not provided for patients in the open-label extended analysis only. Nevertheless, patients who had been treated with enzalutamide had a 23% reduced risk of death compared with those treated with placebo (35.3 v 31.3 months; HR, 0.77; 95% CI, 0.67 to 0.88; P < .001). In the post hoc analysis, enzalutamide reduced the risk of radiographic progression or death by 68% compared with placebo (20.0 v 5.4 months; HR, 0.32; 95% CI, 0.28 to 0.37; P < .001).

In the supplemental literature, two related phase II trials (TERRAIN and STRIVE) compared enzalutamide (160 mg/day) to the antiandrogen bicalutamide (50 mg/day) for safety and efficacy among chemotherapy-naive men with asymptomatic or mildly symptomatic progressive disease during treatment with ADT.[38,46] As mentioned under Research Question 2, STRIVE included patients with either M0N0/1 (n = 139) or M1N1 (n = 257) disease.[38] For the asymptomatic or mildly symptomatic M1 population, median PFS was significantly longer for enzalutamide (16.5 months) versus bicalutamide (5.5 months; HR, 0.24; 95% CI, 0.17 to 0.34). Patients with M1 disease treated with enzalutamide also had significantly greater PSA response (P < .001) irrespective of the definition of complete response (PSA decline ≥ 50% [or 90%] from baseline). Unlike STRIVE, TERRAIN randomly assigned only patients with M1 disease and radiographically confirmed metastases (n = 184 enzalutamide; n = 191 bicalutamide) but found similar results for the M1 population. Median PFS was significantly longer for enzalutamide (15.7 months) than for bicalutamide (5.8 months; HR, 0.44; 95% CI, 0.34 to 0.57; P < .001).

Although both are important phase II studies, neither STRIVE nor TERRAIN was designed to compare OS among patients with clinically defined CRPC. Thus, the question of whether earlier treatment with enzalutamide improves survival compared with the current practice of later treatment cannot be answered, but the similarity in results for PFS between the two studies is encouraging.

The remaining phase III randomized trials included a mix of asymptomatic and symptomatic patients[24,25,27] or all symptomatic patients.26 No significant differences in survival outcomes were reported between treatment groups. However, Small et al[25] found that patients randomly assigned to AAWD and ketoconazole (AAWD/K) experienced higher rates of PSA decline ≥ 50% (27% v 11%; P < .001) and objective response (20% v 2%; P = .02) compared with those who underwent AAWD alone.[25] Of patients randomly assigned to AAWD who later had ketoconazole, the total PSA response rate was similar to those who received immediate AAWD/K, whereas the objective response rate was lower in those who received sequential therapy compared with immediate AAWD/K. The 11% PSA response results with AAWD alone varied from prior phase I and II studies that reported it as high as 40%. This lower rate may reflect shorter patient exposure to antiandrogens than in earlier reports.[47] In contrast, the 20% PSA response rate detected in the ketoconazole intervention arm is in line with a study by Trump et al[48] of 38 patients with CRPC and radiographic metastases treated with high-dose ketoconazole (400 mg three times a day) plus hydrocortisone wherein an objective response was observed in 17% of evaluable patients.

One additional phase III trial was identified in the systematic review of orteronel plus prednisone versus placebo among chemotherapy-naive men with metastatic CRPC. The study does not inform our recommendations because of a lack of improvement in OS and a high adverse event rate (46%). Orteronel is no longer under development for treatment of metastatic CRPC.[49] In the trials of prednisone versus flutamide,26 high- versus low-dose megestrol acetate,[27] and diethylstilbestrol versus bicalutamide (single-facility phase II trial),[29] no meaningful objective differences in outcomes were detected between treatment groups. Three members of the Consensus Panel reported the use of highdose bicalutamide in this setting, but data suggest possible excess mortality associated with this dose in a related context.[50]

No evidence provides guidance about the optimal order of second-line hormonal therapies for patients with M1 CRPC. In the trial by Ryan et al,[21] significant PFS and OS advantages and delay in clinical decline were detected in favor of abiraterone/prednisone compared with prednisone alone. A PSA response was seen in 62% of patients in the abiraterone treatment arm. The Beer et al[23] trial of enzalutamide versus placebo, which reported early significant rPFS and OS advantages, found a PSA decline of > 50% in 78% of men in the enzalutamide arm. A similar PSA response also has been reported in the phase III randomized trial that compared dexamethasone and aspirin with either immediate or delayed diethylstilbestrol.[24]

AAWD/K produced greater PSA and objective responses than AAWD alone but no differences in OS, and 21% of patients experienced a grade 3 and 4 adverse event.[25] Because ketoconazole usually is given with low-dose corticosteroids, this may influence PSA response. In the control arm of Ryan et al,[21] PSA response was seen in 24% of patients who received prednisone alone. In the Nakabayashi et al[51] retrospective review of 138 patients started on low-dose ketoconazole (200 mg three times a day), 28% had a PSA response. Fifty-five patients (40%) subsequently received highdose ketoconazole (400 mg three times a day); 13% had an additional PSA response (P value not reported). In general, high-dose ketoconazole was associated with a greater risk of adverse effects, and six patients (11%) discontinued therapy as a result of worsening or new adverse effects from high-dose therapy. For patients who could not tolerate high-dose ketoconazole therapy, low-dose ketoconazole had similar efficacy.[51]

ASCO issued a systemic therapy guideline in 2014[9] that supports the use of immunotherapy (sipuleucel-T)[11] or chemotherapy (docetaxel and prednisone) in men with metastatic CRPC. The use of radium-223 was recommended for men with bone metastases.[52] Consult that guideline for the full recommendations.

Clinical interpretation.

For chemotherapy-naive patients who develop CRPC and have radiographic evidence of metastases, two second-line hormonal therapy options are supported by strong clinical trial evidence and are well tolerated. Abiraterone acetate plus prednisone extends rPFS and OS in addition to a variety of secondary end points, such as median time to opiate use, chemotherapy initiation, performance status deterioration, and PSA progression.

According to the manufacturer's warnings and precautions,[53] abiraterone acetate should be used with caution in patients with a history of cardiovascular disease. Drug safety was not established in patients with a left-ventricular ejection fraction < 50% or with New York Heart Association class II to IV disease. Abiraterone acetate can cause hypertension, hypokalemia, and fluid retention. Low risks of adrenocortical insufficiency or hepatotoxicity also are associated with abiraterone acetate use. A low risk of seizure associated with enzalutamide use exists54; however, among chemotherapy- naive patients, the risk (0.1%) was similar between those who received enzalutamide and those who received placebo. Posterior

reversible encephalopathy syndrome also has been associated with enzalutamide use, which required discontinuation of the drug.

According to the 2014 ASCO systemic therapy guideline for men with metastatic CRPC,[9] other treatment options include immunotherapy (sipuleucel-T) or chemotherapy (docetaxel and prednisone). The systemic therapy guideline specifically recommends radium-223 for men with bone metastases.[52] If none of the aforementioned hormonal therapy, immunotherapy, or chemotherapy options can be tolerated and/or accessed, other antiandrogens, prednisone, and ketoconazole/hydrocortisone may be offered. Enrollment in a clinical trial is always an option. The goal of treatment is symptom relief with extension and quality of life and deferral of chemotherapy for as long as possible. Palliative care should not be overlooked, particularly for patients who exhibit symptoms or decreased quality of life.[20]

Referenzen

9. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, et al: Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. J Clin Oncol 32:3436-3448, 2014

11. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363:411-422, 2010

20. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al: Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 35:96-112, 2017

21. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 368:138-148, 2013

22. Ryan C, Smith M, Fizazi K, et al: Final overall survival analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate in metastatic castration resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy. Ann Oncol 25:iv255-iv255, 2014

23. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 371:424-433, 2014

24. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, et al: Amulticentre randomised phase III trial of dexamethasone vs dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: Immediate vs deferred diethylstilbestrol. Br J Cancer 104:620-628, 2011

25. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al: Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase III trial (CALGB 9583). J Clin Oncol 22:1025-1033, 2004

26. Fossá SD, Slee PH, Brausi M, et al Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: A phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Clin Oncol 19:62-71, 2001

27. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, et al: A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B Study 9181. Cancer 88:825-834, 2000

29. Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, et al: Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: A prospective randomized trial. Urol Int 75:217-221, 2005

30. Organ M, Wood L, Wilke D, et al: Intermittent LHRH therapy in the management of castrateresistant prostate cancer (CRPCa): Results of a multi-institutional randomized prospective clinical trial. Am J Clin Oncol, 36:601-605, 2013

31. Chao D, Harland SJ: The importance of continued endocrine treatment during chemotherapy of hormone-refractory prostate cancer. Eur Urol 31: 7-10, 1997

32. Taylor CD, Elson P, Trump DL: Importance of continued testicular suppression in hormonerefractory prostate cancer. J Clin Oncol 11: 2167-2172, 1993

33. Taylor LG, Canfield SE, Du XL: Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. Cancer 115: 2388-2399, 2009

34. Merseburger AS, Hammerer P, Rozet F, et al: Androgen deprivation therapy in castrate-resistant prostate cancer: How important is GnRH agonist backbone therapy? World J Urol 33:1079-1085, 2015

35. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, et al: Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. J Urol 190:429-438, 2013

36. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al: EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 65:467-479, 2014

37. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al: Prostate cancer, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 12:686-718, 2014

38. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al: Enzalutamide versus bicalutamide in castrationresistant prostate cancer: The STRIVE trial. J Clin Oncol 34:2098-2106, 2016

41. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study. LancetOncol 16: 152-160, 2015

42. Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF, et al: Efficacy and safety of abiraterone acetate in elderly (75 years or older) chemotherapy na¨ıve patients with metastatic castration resistant prostate cancer. J Urol 194:1277-1284, 2015

44. Loriot Y,Miller K, Sternberg CN, et al: Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): Results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:509-521, 2015

45. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al: Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol 71:151-154, 2017
46. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al: Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): A randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol 17:153-163, 2016
47. Scher HI, Kelly WK: Flutamide withdrawal syndrome: Its impact on clinical trials in hormonerefractory prostate cancer. J Clin Oncol 11: 1566-1572, 1993
48. Trump DL, Havlin KH, Messing EM, et al: Highdose ketoconazole in advanced hormone-refractory prostate cancer: Endocrinologic and clinical effects. J Clin Oncol 7:1093-1098, 1989
49. Saad F, Fizazi K, Jinga V, et al: Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): A double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 16:338-348, 2015
50. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al: Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3- year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. J Urol 172: 1871-1876, 2004
51. Nakabayashi M, Xie W, Regan MM, et al: Response to low-dose ketoconazole and subsequent dose escalation to high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostate cancer. Cancer 107:975-981, 2006
52. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369:213-223, 2013 53. ZYTIGA [package insert]. Horsham PJB, Inc, 2012

American Urological Association, 2018 [2].

AUA

Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To assist in clinical decision-making, six index patients were developed representing the most common clinical scenarios that are encountered in clinical practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Überwiegend Repräsentatives Gremium (Patientenvertreter nicht explizit aufgeführt);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nur limitiert dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität postuliert, jedoch nicht spezifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Initial literature search: Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials and Scopus. The evidence report was limited to English-language, peer-reviewed literature published between January 1996 and February 2013.
- The amendments allowed for the incorporation of additional literature released since the initial publication of this guideline in 2013. Comprehensive searches of several databases from February 2013 to February 2014 (2014 amendment), February 2014 to February 2015 (2015 amendment), and February 2015 to April 2018 (2018 amendment, specific to non-metastatic CRPC patients), English language, were conducted.

LoE & GoR

Guidelines Statement Classification			
	Evidence Strength A (High Certainty)	**Evidence Strength B (Moderate Certainty)**	**Evidence Strength C (Low Certainty)**
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) is substantial Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) is substantial Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) appears substantial Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) is moderate Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) is moderate Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) Net benefit (or net harm) appears moderate Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (No apparent net benefit or harm)	Benefits = Risks/Burdens Best action depends on individual patient circumstances Future research unlikely to change confidence	Benefits = Risks/Burdens Best action appears to depend on individual patient circumstances Better evidence could change confidence	Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear Alternative strategies may be equally reasonable Better evidence likely to change confidence

Table 1: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Evidence Strength
Standard: Directive statement that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be taken based on Grade A or B evidence
Recommendation: Directive statement that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be taken based on Grade C evidence
Option: Non-directive statement that leaves the decision regarding an action up to the individual clinician and patient because the balance between benefits and risks/burdens appears equal or appears uncertain based on Grade A, B, or C evidence
Clinical Principle: a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature
Expert Opinion: a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there is no evidence

AUA Nomenclature: Linking Statement Type to Evidence Strength

The AUA nomenclature system explicitly links statement type to body of evidence strength and the Panel's judgment regarding the balance between benefits and risks/burdens (see Table 1).[12] The framework of rating the quality of evidence is an adaptation and modification[12] of the GRADE framework (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).[13,14] In this adaptation, the AUA rates the quality of evidence as high, moderate or low (A, B or C). Standards are directive statements that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be

undertaken based on Grade A or Grade B evidence. Recommendations are directive statements that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be undertaken based on Grade C evidence. Options are non-directive statements that leave the decision to take an action up to the individual clinician and patient because the balance between benefits and risks/burdens appears relatively equal or appears unclear; Options may be supported by Grade A, B or C evidence. It is important to note that grading (A, B or C) does not reflect the magnitude of a potential benefit or harm, but is instead related to the methodological review of the study. For some clinical issues, there was little or no evidence from which to construct evidence-based statements. Where gaps in the evidence existed, the Panel provides guidance in the form of Clinical Principles or Expert Opinions with consensus achieved using a modified Delphi technique if differences of opinion existed among Panel members.[15] A Clinical Principle is a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature. Expert Opinion refers to a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge and judgment and for which there is no evidence. The completed evidence report may be requested through AUA.

Empfehlungen

Index Patient 2: Asymptomatic or minimally symptomatic, mCRPC without prior docetaxel chemotherapy

This patient represents a common clinical presentation seen in the CRPC setting today. These patients are characterized as having a rising PSA in the setting of castrate levels of testosterone, documented metastatic disease on radiographic imaging and no prior treatment with docetaxel chemotherapy for CRPC. The key distinction between this patient and Index Patients 3 and 4 is symptom status. Specifically, this patient is defined as having no symptoms or mild symptoms attributable to his prostate cancer. However, one must then consider whether the patient requires regular opioid pain medications for symptoms thought to be attributable to documented metastases to achieve this level of pain control. In general, if patients require regular narcotic medications for pain relief, they are not included in this category. Acknowledging these important definitions, the panel makes the following guidelines statements:

Guideline statement 5: Clinicians should offer abiraterone plus prednisone, enzalutamide, docetaxel, or sipuleucel-T to patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy. (Standard; Evidence Level Grade A [abiraterone plus prednisone and enzalutamide] / B [docetaxel and sipuleucel-T])

Abiraterone plus prednisone, enzalutamide, docetaxel chemotherapy and sipuleucel-T immunotherapy are currently the only agents that have an FDA indication for use in men with mCRPC who have not yet received docetaxel chemotherapy. For each agent, there is a randomized clinical trial that shows a survival benefit for the drug.

Abiraterone: Prior to docetaxel chemotherapy, abiraterone plus prednisone has demonstrated an improvement in radiographic PFS and OS. In the COU-AA-302 study, Ryan et al.[23,24] randomized 1,088 men with mCRPC who had not received prior chemotherapy to receive

either abiraterone 1,000mg daily plus prednisone 5mg twice a day or placebo plus prednisone 5 mg twice daily. The primary outcomes of the study were radiographic-progression free and OS. Participants randomized to receive abiraterone plus prednisone had statistically significant improvement in radiographic progression-free survival (HR=0.53 p<0.001), as previously reported during interim analyses.[23] The final analysis of OS showed a statistically significant increase in patients treated with abiraterone plus prednisone (HR=0.81; 95% CI, 0.70 to 0.93; P=0.0033).[24]

Although grade 3-4 mineralocorticoid related adverse events and liver function abnormalities were more common in the abiraterone group, the agent was generally well-tolerated.

Enzalutamide: In the double-blind, phase 3 PREVAIL study, Beer et al. randomized 1,717 patients to receive either enzalutamide (at a dose of 160 mg) or placebo once daily.[25] Eligible patients were asymptomatic or mildly symptomatic and had not received cytotoxic chemotherapy, ketoconazole, or abiraterone. The results showed that enzalutamide significantly decreased the risk of radiographic progression (HR=0.19; 95% CI, 0.15 to 0.23; P<0.001) and death (29% reduction in the risk of death; HR=0.71; 95% CI 0.60 to 0.84; P<0.001) and delayed the initiation of chemotherapy (HR=0.35; 95% CI, 0.30 to 0.40; P<0.001) in a group of men with mCRPC and a median follow-up duration for survival of approximately 22 months. Overall, the most common adverse events associated with enzalutamide treatment included fatigue and hypertension.

Docetaxel: Docetaxel is a potent inhibitor of microtubule assembly and disassembly. In the TAX-327 trial, Tannock et al.[4] randomized 1,006 men with mCRPC and good performance status to receive 5mg prednisone twice daily and either docetaxel 75mg/M2 every three weeks; docetaxel 30mg/M2 weekly or; mitoxantrone 12mg/M2 weekly. As the primary outcome of this trial was survival, mitoxantrone effectively served as a “placebo” arm, as a prior RCT showed symptom improvement but failed to show a survival advantage associated with mitoxantrone when compared to placebo.[26] Patients who received docetaxel plus prednisone every three weeks in TAX-327 had significantly better survival than those receiving mitoxantrone (HR for death: 0.75; p=0.009). Median survival in the docetaxel plus prednisone every three weeks group was 18.9 months compared to 16.5 months in the mitoxantrone group. No significant survival differences were noted between the weekly docetaxel plus prednisone group and the mitoxantrone group. While this study provides strong evidence to support the use of docetaxel plus prednisone in men with mCRPC, there are two important caveats to bear in mind, particularly when comparing it to later studies on newer agents. First, this study did include many patients with symptomatic mCRPC (Index Patient 3). Second, 26% of patients in the docetaxel plus prednisone every three weeks arm had one or more serious adverse events, and roughly 11% of patients in this group discontinued treatment due to adverse events. In a second study, SWOG 9916 tested docetaxel and estramustine v. mitoxantrone and prednisone for 12 cycles in 674 men with mCRPC.[5] Patients in the docetaxel plus prednisone arm had improvements in median survival (17.5 v. 15.6 months, p=0.02) and time to progression (TTP) (6.3 v. 3.2 months, p <0.001) and a 20% reduction in risk of death. The side effect profile associated with docetaxel may lead patients to delay docetaxel treatment until symptomatic or to elect not to receive this treatment at all. A thorough discussion of the risks and benefits of this treatment is warranted with all patients who are considering this therapy.

Sipuleucel-T: Sipuleucel-T is an approved immunotherapy for the management of mCRPC. Sipuleucel-T immunotherapy is an FDA-approved agent in this setting based upon the results

of the IMPACT trial, published in 2010.9 In this randomized double-blind placebo controlled clinical trial, 512 men with asymptomatic or minimally-symptomatic mCRPC and good functional status were randomized to receive either sipuleucel-T or placebo on a 2:1 basis. Compared to placebo, sipuleucel-T was associated with a relative reduction of 22% in the risk of death (HR=0.78; p=0.03). Median survival in the sipuleucel-T arm was 25.8 months compared to 21.7 months in the placebo arm. It is worth noting that patients receiving sipuleucel-T therapy rarely (<10%) exhibit a clinical, serologic or radiographic response, and, as such, should be counseled appropriately not to expect to see a decline in PSA or reduction in radiologic volume of disease when undergoing this treatment.
In summary, abiraterone plus prednisone, enzalutamide, docetaxel and sipuleucel-T are considered standard therapies in this index patient. Unfortunately, there are no direct studies comparing the agents that can be used to inform optimal sequencing. As a general principle, it is preferable to give the least toxic agent first, particularly given the lack of head-to-head data, but this must be deliberated in light of other considerations, including convenience of administration. As such, patients should be informed of all options and be allowed to make an informed decision based upon their own preferences and goals related to therapy.

Guideline Statement 6: Clinicians may offer first- generation anti-androgen therapy, ketoconazole plus steroid or observation to patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy who do not want or cannot have one of the standard therapies. (Option; Evidence Level Grade C)

Manipulation with existing anti-androgen agents, such as bicalutamide, nilutamide or flutamide, or ketoconazole plus steroid can only be considered an option in this setting, if only because they offer patients who do not want or cannot have one of the standard therapies a relatively less toxic therapeutic option.
In patients who elect not to receive the standard therapies, there are a number of other options available. Data to support the use of these options in the setting of asymptomatic or minimally-symptomatic prostate cancer is limited and generally of lesser strength than the standard treatments. Some have suggested that the removal of anti-androgen therapy may have a beneficial effect on mCRPC. The majority of these studies supporting this approach are observational.[27-29] The single RCT addressing this issue failed to show any survival benefit associated with anti-androgen withdrawal.[30]

Anti-androgens: Though anti-androgens (flutamide, bicalutamide and nilutamide) are commonly used, these agents can be associated with side effects including gastrointestinal upset and liver toxicity.

Ketoconazole: The oral androgen synthesis inhibitor ketoconazole is a weak inhibitor of CYP11A and CYP17A and suppresses the synthesis of adrenal and tumor tissue androgens. Ketoconazole can be associated with nausea and hepatotoxicity and must be given with replacement steroids.
Finally, some patients may not wish to pursue any therapy, waiting for the onset of symptoms to pursue treatment (if they were to ever elect treatment at all). Given current data in this patient population, this approach is a reasonable option. In all cases, the patient's preferences and personal goals should be considered when choosing therapy for asymptomatic or minimally symptomatic CRPC.

Index Patient 3: Symptomatic, mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy

These patients have a rising PSA in the setting of castrate levels of testosterone, documented symptomatic metastatic disease on radiographic imaging and no prior history of docetaxel chemotherapy for prostate cancer. The definition of symptomatic disease warrants additional explanation to contrast with Index Patient 2. First, the patient must have symptoms that are clearly attributable to the metastatic disease burden, not any other medical condition. Second, if having pain, the patient should require regular opiate pain medications for symptoms attributable to documented metastases in order to achieve an acceptable level of pain control. If patients require regular narcotic medications for pain relief, then they are symptomatic from their prostate cancer and should be included in this category.

Guideline Statement 7: Clinicians should offer abiraterone plus prednisone, enzalutamide or docetaxel to patients with symptomatic, mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy. (Standard; Evidence Level Grade A [abiraterone plus prednisone and enzalutamide] / B [docetaxel])

Abiraterone: In the previously discussed COU-AA-302 study, treatment with abiraterone prolonged OS compared to prednisone alone in both a clinically and statistically significant manner after a median follow-up of over four years. The results support the favorable safety profile of abiraterone in chemotherapy-naïve mCRPC patients.[24] While the randomized phase-III trial was only conducted in asymptomatic and minimally symptomatic men, the mechanism of action of abiraterone is similar to that of ketoconazole and has shown marked palliative and skeletal related benefits. Abiraterone is FDA approved for treatment of a symptomatic patient population, and the label specifies only that it is for the treatment of mCRPC; therefore, it is appropriate for Index Patient 3.

Enzalutamide: As previously noted, the PREVAIL study showed that enzalutamide significantly decreased the risk of both radiographic progression and death in chemotherapy-naïve men in whom the disease progressed despite androgen deprivation therapy. The study was stopped after a planned interim analysis that showed the benefit of the drug with respect to all secondary endpoints, including time until the initiation of chemotherapy, the time until the first skeletal-related event, a complete or partial soft-tissue response, the time until PSA progression and a rate of decline of at least 50% in PSA.25

Docetaxel: As previously noted, the TAX-327 and SWOG-9916 studies support the use of first-line docetaxel every three weeks with daily prednisone in symptomatic mCRPC.[4,5] Bone pain responses were more significant in docetaxel patients (35% v. 22%; p=0.08), as were improvements in QOL compared to the mitoxantrone group. Updated results showed a similar median survival benefit for docetaxel every three weeks v. mitoxantrone, with three-year survival rates of 18.6% and 13.5%, respectively (p=0.005).[31] The magnitude of benefit associated with docetaxel plus prednisone treatment for CRPC was independent of age, performance status or baseline PSA.

Guideline Statement 8: Clinicians may offer ketoconazole plus steroid, mitoxantrone or radionuclide therapy to patients with symptomatic, mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy who do not want or cannot have one of the standard therapies. (Option; Evidence Level Grade C [ketoconazole] / B [mitoxantrone] / C [radionuclide therapy])

Ketoconazole: Ketoconazole has not shown significant OS improvements in patients with symptomatic, chemotherapy-naive mCPRC. Ketoconazole has substantial treatment-related side effects that have prompted the development of more potent CYP17A inhibitors, such as abiraterone.

Mitoxantrone: Mitoxantrone, a topoisomerase inhibitor, has not shown a survival benefit compared to docetaxel-based chemotherapy regimens in mCRPC, as previously discussed.[4] Mitoxantrone is primarily utilized in symptomatic mCRPC patients with poor performance status (i.e. not candidates for docetaxel-based chemotherapy). In support of its use, mitoxantrone has been shown to provide a palliative response in symptomatic patients. In one study by Tannock et al. mitoxantrone was observed to provide significant palliative care in 29% of patients who received mitoxantrone plus prednisone, as compared to 12% who received prednisone alone (P = 0.01).[26]

Radionuclide Therapy: The use of systemic radiotherapy with samarium-153 or strontium-89 occasionally benefits patients with widely metastatic, symptomatic bone involvement; however, this therapy is usually reserved for candidates who are not responding to palliative chemotherapy and who are not candidates for localized external beam radiotherapy (EBRT).32,33 The risk of bone marrow suppression, which might influence the ability to administer systemic chemotherapy agents, should be considered before initiation of radionuclide therapy. The use of samarium-153 is further discussed for use in Index Patient 6.

Guideline Statement 9: Clinicians should offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy and without known visceral disease. (Standard; Evidence Level Grade B)

Radium-223: Radium-223 is an α-emitting radiopharmaceutical capable of inducing double strand DNA breaks in cancer cells while minimizing exposure to surrounding marrow. The use of radium-223 for the treatment on bone metastases relies on the chemical similarity to calcium and the ability of the α-radiation and the short-lived decay products of radium-223 to kill cancer cells. The short range of α -radiation reduces the damage to surrounding healthy tissue creating a more localized effect compared to other radionuclide therapies, such as strontium-89.This is an appropriate treatment for patients with symptomatic bone pain and non-visceral metastases. A phase III trial with radium-223 in symptomatic men with progressive mCRPC with or without prior docetaxel exposure and no evidence of visceral metastasis reported improvement in median survival; 14.9 months v. 11.3 months (HR=0.695, 95% CI 0.581 to 0.832; P=0.00007) in favor of radium-223 over placebo. Time to first SRE improved from 9.8 month with placebo to 15.6 months with radium-223 (HR=0.658, 95% CI 0.522 to 0.830; P=0.00037). Significant improvements in QOL measurements were reported in the patients treated with radium-223. Of the 921 patients of this trial, those receiving treatment were given six intravenous injections with a dose of 50 kBq per kilogram of body weight every four weeks.11 Rates of grade 3 or 4 neutropenia and thrombocytopenia were low at 2.2% and 6.3%, respectively.[34]

Guideline Statement 10: Clinicians should not offer treatment with either estramustine or sipuleucel-T to patients with symptomatic, mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy. (Recommendation; Evidence Level Grade C)

Estramustine: Estramustine has both cytotoxic and hormonal effects, although the major mechanism of action is as an alkylating agent, which has not shown significant OS advantages. Petrylak et al. showed an OS of 17.5 months for docetaxel plus estramustine compared to 15.6 months for mitoxantrone plus prednisone (P=0.02).[5] However, the survival advantage was similar to Tannock et al for docetaxel without estramustine. Therefore the advantage has been attributed to docetaxel. Given the significant toxicity with estramustine, its use cannot be encouraged.4 A variety of secondary hormonal deprivation strategies have been studied after failure of initial ADT in mCRPC, such as anti-androgen withdrawal, administration of alternative anti-androgens and use of estrogen derivatives, such as diethylstilbesterol (DES) and estramustine; however, none of these strategies have demonstrated significantly improved OS in the symptomatic, pre-chemotherapy mCRPC setting.

Sipuleucel-T: The use of sipuleucel-T immunotherapy is not recommended in symptomatic disease that necessitates narcotic use, consistent with the FDA indication for this compound. Thus, sipuleucel-T currently may be considered only for patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC and is most appropriate for Index Patient 2, as previously discussed.9 Patients with large tumor burdens, those with visceral disease and those with more aggressive disease (predicted survival < 12 months) are less likely to respond to immunotherapy.

Index Patient 4: Symptomatic, mCRPC with poor performance status and no prior docetaxel chemotherapy

Clinical trials have generally excluded patients with a poor performance status (ECOG 3-4) from participation. Thus, most data regarding management of such patients is extrapolated from randomized trials of eligible patients who had a better performance status, as well as from some smaller trials and registries. Even a Phase 3 clinical trial that was presumptively designed for a population considered “unfit” for docetaxel (ALSYMPCA to evaluate radium-223) still only allowed a performance status of ECOG 0-1. However, treatments with acceptable safety profiles do exist and should be considered, even in poor performance status patients. This is especially true in those patients in whom the poor performance status may be considered to be directly related to the cancer itself and thus whose status might improve with effective treatment. Treatments must be individually tailored in these patients after a careful discussion of risks and benefits with particular attention to patient QOL.

Guideline Statement 11: Clinicians may offer treatment with abiraterone plus prednisone or enzalutamide to patients with symptomatic, mCRPC with poor performance status and no prior docetaxel chemotherapy. (Option; Evidence Level Grade C)

The FDA approved the label for use of abiraterone plus prednisone in mCRPC independent of docetaxel treatment following interim analysis of data from the previously discussed COU-AA-302 study.[23] Follow up analysis did show significant improvements in OS.[24] Notably, COU-AA-302 was administered only in good performance status patients, but it is the panel’s opinion that abiraterone plus prednisone would be a reasonable alternative to chemotherapy for patients even with a poor performance status.

Please refer to Index Patients 1, 2, and 3 for further discussion of enzalutamide.

Guideline Statement 12: Clinicians may offer treatment with ketoconazole plus steroid or radionuclide therapy to patients with symptomatic, mCRPC with poor performance status and no prior docetaxel chemotherapy who are unable or unwilling to receive abiraterone plus prednisone or enzalutamide. (Option; Evidence Level Grade C)

Ketoconazole: Ketoconazole has been demonstrated to have anti-cancer effects[30] in the setting of mCRPC and could be a viable alternative, in particular if abiraterone plus prednisone is unavailable. It is important to recognize that ketoconazole has a worse side effect profile, as previously stated in the discussion of Index Patient 1.

Radionuclide Therapy: Samarium-153 and strontium-89 have not shown a survival benefit but may offer palliative benefit in patients symptomatic with bone pain. These are further discussed under Index Patient 6. The use of radium-223 in this Index Patient is addressed below.

Guideline Statement 13: Clinicians may offer docetaxel or mitoxantrone chemotherapy to patients with symptomatic mCRPC with poor performance status and no prior docetaxel chemotherapy in select cases, specifically when the performance status is directly related to the cancer. (Expert Opinion)

Patients with mCRPC may have a poor performance status for multiple reasons, but the two major possibilities are related to the cancer itself or because of non-prostate cancer related causes. For instance, a patient who was previously active and healthy whose cancer progresses rapidly in bone and liver may develop severe pain, weakness, weight loss and other symptoms thought to be directly related to the progression of cancer. This patient may benefit from treatment. An alternative patient may be one in whom a long history of chronic disorders, such as diabetes, heart disease, arthritis, cirrhosis and other conditions may be underlying the new diagnosis of prostate cancer. In this case, effective treatment of his cancer would not improve any of his underlying conditions.

Docetaxel: Docetaxel is considered the standard first-line therapy in mCRPC and has demonstrated both a survival benefit as well as a palliative benefit in symptomatic disease. Most patients with a poor performance status are not considered qualified candidates for chemotherapy, but it is possible that some patients whose cancers are mostly contributing to their disability may benefit from anti-cancer treatment. Such an approach must be undertaken cautiously by a qualified physician experienced in the administration of chemotherapy. Dosage and schedule modifications might be considered for individual patients to make this more tolerable.

Mitoxantrone: Mitoxantrone was approved in 1996 based on two randomized trials that demonstrated a palliative benefit in symptomatic mCRPC.[26,35] No survival benefit has been seen with mitoxantrone. However, it could be considered as an alternative option to docetaxel or potentially as a second-line therapy in men with symptomatic disease and a poor performance status. Like all of the trials mentioned, no clinical trials allowed patients with poor performance status, so caution must be taken. If the poor performance status is not related to cancer progression, then systemic chemotherapy of any kind is not recommended.

Guideline Statement 14: Clinicians may offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC with poor performance status and no prior docetaxel chemotherapy and without known visceral disease in select cases, specifically when the performance status is directly related to symptoms related to bone metastases. (Expert Opinion)

Radium-223 may be offered for patients with symptomatic bone pain and non-visceral metastases. Radium-223 has showed survival benefit in patients with good performance status. If it is believed that the poor performance status of Index Patient 4 is due to symptomatic bone pain, radium-223 may also be beneficial to these patients.

Guideline Statement 15: Clinicians should not offer sipuleucel-T to patients with symptomatic, mCRPC with poor performance status and no prior docetaxel chemotherapy. (Recommendation; Evidence Level Grade C)

In subsequent analyses of the IMPACT trial, it appears that the survival benefit associated with its use does not appear until six months after therapy.[9] Sipuleucel-T appears to benefit patients with a lower disease burden and better performance status. Most patients in IMPACT had not received prior chemotherapy (18.2% of patients had received prior docetaxel chemotherapy). All patients in the IMPACT trial were either ECOG 0 or 1, and over 80% of patients were ECOG 0.[9]
Thus, the benefit of using sipuleucel-T in men with mCRPC and a shorter life expectancy appears to be limited. Patients with very symptomatic disease and a poor performance status would be unlikely to gain a significant survival benefit from the use of sipuleucel-T and should be directed towards alternative options.

Index Patient 5: Symptomatic, mCRPC with good performance status and prior docetaxel chemotherapy
As patients with prostate cancer receive hormonal therapy earlier in the course of the disease (frequently for non-metastatic disease), they may actually develop castration-resistant disease (based on serologic progression) with non-metastatic or asymptomatic metastatic disease. Thus, additional agents, including docetaxel chemotherapy may be administered earlier in the course of metastatic disease. These trends have resulted in a population of mCRPC patients who have completed docetaxel and may continue to be asymptomatic or minimally-symptomatic with an excellent performance status. While such patients may be healthy enough to receive a number of subsequent therapies, a focus of therapy should also be to maintain their excellent performance status without significant toxicity from additional therapy. It is in this context that providers should choose from a number of additional therapies to offer to this patient population.

Guideline Statement 16: Clinicians should offer treatment with abiraterone plus prednisone, cabazitaxel or enzalutamide to patients with mCRPC with good performance status who received prior docetaxel chemotherapy. If the patient received abiraterone plus prednisone prior to docetaxel chemotherapy, they should be offered cabazitaxel or enzalutamide. (Standard; Evidence Level Grade A [abiraterone] / B [cabazitaxel] / A [enzalutamide])

The trend over the past six to seven years has been to use docetaxel earlier in the course of treatment for a patient with castration-resistant disease, perhaps in those with minimal symptoms or even the asymptomatic patient with evidence of serologic or radiographic

progression. The result is that many patients who have received and failed docetaxel have an excellent performance status and some may remain asymptomatic from their disease. Thus, the risk/benefit ratio of subsequent therapy and the desire to maintain an excellent QOL should certainly be of primary concern when selecting additional therapies post-docetaxel. In this light, abiraterone plus prednisone and enzalutamide appear to provide clinical benefit equivalent to (if not superior to) additional intravenous chemotherapy with an agent such as cabazitaxel. Abiraterone plus prednisone and enzalutamide have significantly less acute toxicity and no apparent cumulative toxicity in patients receiving these agents for prolonged periods. This is in contradistinction to cabazitaxel, which may show cumulative bone marrow toxicity (manifested by pancytopenia) and also cumulative neurotoxicity, particularly in patients with some underlying peripheral neuropathy from their prior docetaxel. Both abiraterone plus prednisone and enzalutamide represent excellent treatment options for such a patient. While there have been no randomized trials comparing these agents and little information exists regarding appropriate sequencing of these drugs, patients may have prolonged responses to either or both of these agents. With the FDA's expansion of the label indication for abiraterone plus prednisone to the pre-chemotherapy setting based on the results of a phase III clinical trial,23 patients will have increasingly already been exposed to and progressed on abiraterone plus prednisone by the time they reach the postdocetaxel setting, making enzalutamide a preferable option compared to cabazitaxel.

Abiraterone: In a phase III trial (COU-AA-301), 1,195 patients who had failed docetaxel received 1,000 mg abiraterone plus prednisone or placebo. At a median of 12.8 months, OS and PFS favored the abiraterone plus prednisone cohort (14.8 months v.10.9 months; hazard ratio, 0.65; P<0.001 and 5.6 months v. 3.6 months; P<0.001, respectively).7 As previously noted, abiraterone plus prednisone was well tolerated during clinical trial but did show an increase in adverse events and specifically those side effects related to mineralocorticoid excess.

Cabazitaxel: Cabazitaxel is another tubulin-binding taxane chosen for clinical development because of preclinical activity in tumor models resistant to other taxanes. An open-label, randomized phase III trial compared cabazitaxel at 25 mg/M2 intravenously with oral prednisone versus mitoxantrone at 12 mg/M2 intravenously with the same dose of prednisone, both administered on an every three week basis.10 In this trial 755 patients who had received prior docetaxel were randomized, and the group receiving cabazitaxel demonstrated improved OS (15.1 months v 12.7 months) and improved PFS (2.8 months v 1.4 months). Cabazitaxel resulted in more-clinically-significant diarrhea, but its primary toxicity is hematologic with 82% of patients developing grade 3 or 4 neutropenia, 8% developing febrile neutropenia and 5% resulting in death. The FDA label indication for this drug recommends prophylactic neutrophil growth factor support in those patients most susceptible to neutropenia, including older individuals and those with significant prior radiotherapy. Because of the need for intravenous administration, the more modest clinical benefit and the higher rates of significant toxicity, cabazitaxel is ranked below abiraterone plus prednisone and enzalutamide for this group of patients.

Enzalutamide: Phase I/II data showed serologic and radiographic responses in both chemo-naïve patients as well as those who had received prior chemotherapy.36 The subsequent double-blind, placebo-controlled AFFIRM phase III trial was performed in 1,199 patients who had received prior docetaxel therapy.6 Patients received either enzalutamide 160 mg/day

orally or placebo, and OS, the primary endpoint, favored enzalutamide (18.4 months v 13.6 months). There was also statistical superiority of enzalutamide for all secondary endpoints, including percentage of patients with 50% PSA reduction, soft-tissue response rate, QOL response rate, time to PSA progression, radiographic PFS and time to first SRE. Toxicity from enzalutamide was related primarily to fatigue, diarrhea and hot flashes, although 5 of 800 patients receiving the drug developed seizure activity. This drug was approved by the FDA in August of 2012 and represents another highly active oral agent with minimal toxicity available to these patients.

Guideline Statement 17: Clinicians may offer ketoconazole plus steroid to patients with mCRPC with good performance status who received prior docetaxel if abiraterone plus prednisone, cabazitaxel or enzalutamide is unavailable. (Option; Evidence Level Grade C)

A number of clinical trials have established the efficacy and toxicity of high-dose ketoconazole in this setting,30, 37-42 with as many as 50% of patients showing a > 50% drop in PSA, fewer bidimensionally measurable disease responses and a median time to progression of five to eight months. One study has suggested that 1) prior response to an antiandrogen; 2) pre-treatment PSA doubling time; and 3) extent of disease may be associated with the likelihood of clinical response to this therapy.39 Although ketoconazole likely has a lower response rate, a shorter time to progression and higher incidence of significant toxicity than abiraterone plus prednisone, it remains a viable alternative for patients unable to obtain abiraterone plus prednisone.

Guideline Statement 18: Clinicians may offer retreatment with docetaxel to patients with mCRPC with good performance status who were benefitting at the time of discontinuation (due to reversible side effects) of docetaxel chemotherapy. (Option; Evidence Level Grade C)

Much of the benefit of docetaxel in the mCRPC patient is seen in improvement of survival and QOL. However, prolonged, continuous therapy with docetaxel can result in cumulative, progressive, non-hematologic toxicity (e.g. neuropathy) that may more than counterbalance any potential serologic, radiographic or symptomatic benefit the patient may be receiving from the drug. In an effort to prolong the overall period of disease control with docetaxel, to allow reversible side effects to improve and to maximize overall QOL by spending as much time off chemotherapy as possible, the use of intermittent therapy with built-in drug holidays has become a common practice. Non-randomized data43-46 as well as one randomized trial47 suggests that a minority of patients may retain sensitivity to the drug with multiple discontinuous periods of administration. It is apparent that those drug holidays may last, on average, four to five months and that subsequent nontreatment periods might also last a number of months. It is logical to assume that patients with the most dramatic clinical benefit from prior docetaxel and with a more prolonged period off therapy prior to reinstitution are more likely to benefit from additional treatment with the same drug. Patients with these characteristics and who have recovered from prior toxicity may be considered for a re-trial of docetaxel before this drug is discarded from the armamentarium.

Guideline Statement 19: Clinicians should offer radium-223 to patients with symptoms from bony metastases from mCRPC with good performance status who received prior docetaxel chemotherapy and without known visceral disease. (Standard; Evidence Level Grade B)

During the course of cancer treatment, bone marrow can become infiltrated by the cancer. Chemotherapeutic agents, such as docetaxel, can suppress bone marrow function while being used to extend survival and improve quality of life. Radium-223 was shown to be an effective therapy in the previously discussed Parker et al. study11 in which 57% of patients had previously received chemotherapy. As with other treatments, such as EBRT, side effects can include anemia and thrombocytopenia. Those patients who have previously received chemotherapy are at greater risk for such side effects compared to chemotherapy-naive patients.

Index Patient 6: Symptomatic, mCRPC with poor performance status and prior docetaxel chemotherapy

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) has posted recommendations regarding treatment for patients with advanced solid tumors; particularly in the last months of life. ASCO advocates for an increasing emphasis on a patient's QOL and concentrates on symptom management. Treatment given in the last months of life may delay access to end of life care, increase costs and add unnecessary symptom management. Patients with poor performance status (ECOG 3 or 4) should not be offered further treatment.

Guideline Statement 20: Clinicians should offer palliative care to patients with mCRPC with poor performance status who received prior docetaxel chemotherapy. Alternatively, for selected patients, clinicians may offer treatment with abiraterone plus prednisone, enzalutamide, ketoconazole plus steroid or radionuclide therapy. (Expert Opinion)

Palliative care is an interdisciplinary, holistic approach to managing an advanced disease such as prostate cancer with a guarded prognosis. It can include controlling symptoms that are physical, psychological, spiritual and social. The goal of palliation is to prevent and relieve suffering and to support the best possible QOL for the patient and family. Advanced prostate cancer can be debilitating with bone pain, fatigue and weight loss. Palliative radiotherapy can be an option for controlling bone pain in some patients. An increasing dependence upon others and a feeling of losing control can contribute to anxiety and depression. Other symptoms include urinary outflow obstruction, weakness secondary to spinal cord compression, lymphedema and anemia. Evaluation and treatment should be comprehensive and patient centered, focusing on the goals of the individual patient as well as the patient's family. Comprehensive palliative care often requires a multidisciplinary approach where various providers of differing expertise assess and treat the complex needs of the advanced disease prostate cancer patient.48,49

Abiraterone: Abiraterone is for patients who have CRPC that is resistant to medical or surgical treatments and who have received prior docetaxel chemotherapy. Method of action and dosing information are previously referenced.

Enzalutamide: Enzalutamide is indicated for the treatment of patients with mCRPC who have previously received docetaxel. The previously discussed AFFIRM study found that enzalutamide significantly prolonged the survival of men with mCRPC after chemotherapy. Method of action and dosing information are previously referenced.

Ketoconazole: Ketoconazole provides an available but fairly toxic treatment plan for patients with mCRPC who have received prior docetaxel chemotherapy with poor performance status. Method of action and dosing information are previously referenced.

Radionuclide Therapy: One example of a Phase III randomized clinical trial of radioactive samarium-153 (153Sm) lexidronam versus nonradioactive lexidronam for palliation of bone pain in patients with CRPC is by Sartor (2004).49 A total of 152 men with painful bone metastases were enrolled in this prospective, randomized, double-blind trial. Patients were randomized (2:1) to the radioactive 153Sm153Smlexidronam agent. Inclusion criteria were advanced prostate cancer progressing despite medical or surgical orchiectomy, a positive bone scan, pain scores of greater than 30mm on a 100mm visual analog scale or the use of opioid analgesics in daily doses equivalent to 60mg oral morphine, a Karnofsky performance status of less than 50% and life expectancy of greater than four months. Exclusion criteria were hormonal treatment initiated within eight weeks of dosing or radiotherapy administered within six weeks, pathologic fractures, spinal cord compression, prior hemibody irradiation, inadequate hematological, renal or liver function, allergies to phosphate compounds and prior exposure to radiopharmaceutical agents or bisphosphonates within six months of dosing. Patients completed pain and analgesic diaries twice daily. Blinded medications were given intravenously; the study was unblinded after four weeks when 28 of 52 placebo patients had not achieved satisfactory pain relief by week four; 22 of 28 chose to receive open label treatment with radioactive 153Sm-lexidronam. The authors concluded that 1 mCi/kg 153Sm-lexidronam is safe and effective for palliation of painful bone metastases in patients with hormone-refractory prostate cancer. Side effects included mild bone marrow suppression. The mean nadir white blood cell and platelet count (three to four weeks after treatment) was 3,800/µL and 127,000/µL, respectively. Counts recovered to baseline after approximately eight weeks. No grade 4 decreases in either platelets or white bloods cells were documented.

Multiple non-randomized trials have been done with Samarium-153 alone50,51 with unclear adverse events and outcomes. Other studies included Samarium-153 with docetaxel;52,53 these studies were also unclear in outcomes or adverse events. Studies looking at radium223 have focused on those patients with good performance status, and there is no data indicating an advantage over standard radiopharmaceuticals in this patient population.

Guideline Statement 21: Clinicians should not offer systemic chemotherapy or immunotherapy to patients with mCRPC with poor performance status who received prior docetaxel chemotherapy. (Expert Opinion)

There is insufficient evidence demonstrating a benefit in this patient population. The potential for harm greatly outweighs the potential benefit, so these treatments should not be offered.

Referenzen

4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Eng J Med 2004; 351: 1502.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1513.
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1995.

9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010; 363: 411.

10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147.

12. Faraday M, Hubbard H, Kosiak B et al: Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association. BJU Int 2009; 104: 294.
13. Atkins D, Best D, Briss PA et al: GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328: 1490.

14. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ et al: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64: 401.
15. Hsu C and Sandford BA: The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. Practical Assessment, Research & Evaluation 2007; 12: 1.
23. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013; 368: 138.
24. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COI-AA-302): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015; 16: 152.
25. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424.
26. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996; 14: 1756.
27. Oliver RTD, Williams G, Paris AMI et al: Intermittent androgen deprivation after PSA-complete response as a strategy to reduce induction of hormone-resistant prostate cancer. Urology 1997; 49: 79.
28. Nishiyama T and Terunuma M: Hormonal sensitivity following endocrine withdrawal in hormone-refractory prostate cancer. Urol Int 2000; 65: 28.
29. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MG et al: Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). Cancer 2008; 112: 2393.
30. Small EJ, Halabi S, Dawson NA et al: Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). J Clin Oncol 2004; 22: 1025.
31. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008; 28: 242.
34. Parker C, Coleman RE, Nilsson S et al: Updated survival, quality of life (QOL), and safety data of radium-223 chloride (RA-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases from the phase 3 double-blind, randomized, multinational study (ALSYMPCA). Ann of Oncol 2012; 23: ix294.
35. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M et al: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. J Clin Oncol 1999; 17: 2506.Scher HI, Beer TM, Higano CS et al: Antitumor activity of MDV-3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. Lancet 2010; 375:1437.
36. Harris KA, Bok RA, Kakefuda M et al: Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. J Urol 2002; 168: 5425.
37. Johnson DE, Babaian RJ, von Eschenbach AC et al: Ketoconazole therapy for hormonally refractive metastatic prostate cancer. Urology 1988; 31: 132.
38. Keizman D, Huang P, Carducci MA et al: Contemporary experience with ketoconazole in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: clinical factors associated with PSA response and disease progression. Prostate 2012; 72: 461.
39. Ryan CJ, Weinberg V, Rosenberg J et al: Phase II study of ketoconazole plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for prostate cancer: effect of extent of disease on outcome. J Urol 2007; 178: 2372.
40. Small EJ, Baron AD, Fippin L et al: Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. J Urol 1997; 157: 1204.
41. Beer TM Garzotto M, Henner WD et al: Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. Br J Cancer 2004; 91: 1425.
42. Small EJ, Baron A and Bok R: Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 1997; 80: 1755.
43. Lin A, Ryan CJ and Small EJ: Intermittent chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer. Crit Rev Onc/Hem 2007; 61: 243.
44. Mountzios I, Bournakis E, Efstathiou E et al: Intermittent docetaxel chemotherapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. Urology 2011; 77: 682.
45. Soga N, Kato M, Nishikawa K et al: Intermittent docetaxel therapy with estramustine for hormonerefractory prostate cancer in Japanese patients. Int J Clin Oncol 2009; 14: 130.
46. Beer TM, Ryan CJ, Venner PM et al: Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen -independent prostate cancer. Cancer 2008; 112: 326.
47. de Bono DJ: Integration of palliative medicine into routine oncological care: what does the evidence show us? J Oncol Pract 2011; 7: 1.
48. Thompson JC, Wood J and Feuer D: Prostate cancer: palliative care and pain relief. Brit Med Bull 2007; 83: 341.
49. Sartor O: Overview of samarium Sm 153 lexidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. Rev Urol 2004; 6: s3.
50. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T et al: Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. Support Care Cancer 2007; 15: 339.
51. Dolezal J, Vizda J and Odrazka K: Prospective evaluation of samarium-153-EDTMP radionuclide treatment for bone metastases in patients with hormone-refractory prostate cancer. Urol Int 2007; 78: 50.
52. Fizazi K, Beuzeboc P, Lumbroso J et al: Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castrationresistant prostate cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 2429.
53. Suttmann H, Grgic A, Lehmann J et al: Combining 153Sm-lexidronam and docetaxel for the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer: first experience. Cancer Biother Radiopharm 2008; 23: 609.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2019) am 17.10.2019

#	Suchfrage
1	(CRPC OR mCRPC):ti,ab,kw
2	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
3	(prostate OR prostatic):ti
4	(cancer* OR tumo*r* OR carcinoma* OR neoplasm* OR adenocarcinoma*):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Oct 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.10.2019

#	Suchfrage
1	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[mh]
2	CRPC[tiab] OR mCRPC[tiab]
3	Prostatic Neoplasms[mh]
4	(prostate[tiab] OR prostatic[tiab])
5	(cancer*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab])
6	#4 AND #5
7	#3 OR #6
8	neoplasm metastasis[mh]
9	metastat*[ti] OR metastas*[ti] OR advanced[ti]
10	#8 OR #9
11	independent[tiab] OR independence[tiab] OR insensitive[tiab] OR resistant[tiab] OR resistance[tiab] OR refractory[tiab]
12	hormone[tiab] OR androgen[tiab] OR castrate[tiab] OR castration[tiab]
13	#11 AND #12
14	#10 OR #13
15	#7 AND #14
16	#1 OR #2 OR #15
17	(#16) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence

	synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
18	(#17) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#18) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
20	(#19) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
21	(#20) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.10.2019

#	**Suchfrage**
1	CRPC[tiab] OR mCRPC[tiab]
2	Prostatic Neoplasms[majr]
3	(prostate[ti] OR prostatic[ti])
4	(cancer*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR neoplasm*[ti] OR adenocarcinoma*[ti])
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] *OR recommendation*[ti])*
8	(#7) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Alberta Provincial GU Tumour Team.** Advanced/ Metastatic Prostate Cancer [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2018. [Zugriff: 18.10.2019]. (Clinical practice guideline; Band GU-010). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu010-met-prostate.pdf.

2. **Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland S, Hussain M, et al.** Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline [online]. 05.2018. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2013. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.auanet.org/Documents/Guidelines/PDF/CRPC%20website%20072418.pdf.

3. **Fryzek JP, Reichert H, Summers N, Townes L, Deuson R, Alexander DD, et al.** Indirect treatment comparison of cabazitaxel for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer who have been previously treated with a docetaxel-containing regimen. PLoS One 2018;13(4):e0195790.

4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Prostatakarzinom) vom 17. Oktober 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3990/2019-10-17_AM-RL-XII_Radium-223-dichlorid_D-455.pdf.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2013 - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-60/2013-07-04_Geltende-Fassung_Abirateronacetat_nAWG_D-056.pdf.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-152/2015-06-18_Geltende-Fassung_Enzalutamid_nAWG_D-146.pdf.

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Sipuleucel-T [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-143/2015-03-19_Geltende-Fassung_Sipuleucel-T_D-139.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2014 - Enzalutamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-76/2014-02-20_Geltende-Fassung_Enzalutamid_D-073.pdf.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach §

35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 29. März 2012 - Abirateronacetat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-19/2012-03-29_Geltende-Fassung_Abirateronacetat_D-023.pdf.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 29. März 2012 - Cabazitaxel [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 22.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-10/2012-03-29_Geltende-Fassung_Cabazitaxel_D-003.pdf.

11. **Ghatalia P, Pond GR, Templeton AJ, Sonpavde G.** Effect of Single-agent Daily Prednisone on Outcomes and Toxicities in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Pooled Analysis of Prospective Studies. Clin Genitourin Cancer 2018;16(2):e277-e287.

12. **Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, et al.** The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer 2018;16(3):e645-e653.

13. **Leal F, Garcia-Perdomo HA.** Effectiveness of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Genitourin Cancer 2019;17(3):e627-e644.

14. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Evidenztabellen, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Evidenztabellen_5.0.pdf.

15. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 5.1 [online]. AWMF Registernummer: 043/022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.

16. **Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, et al.** Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. Arch Ital Urol Androl 2015;87(2):121-129.

17. **Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM.** First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials. BJU Int 2017;119(6):831-845.

18. **Roviello G, Cappelletti MR, Zanotti L, Gobbi A, Senti C, Bottini A, et al.** Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. Medicine (Baltimore) 2016;95(43):e4636.

19. **Roviello G, Sigala S, Sandhu S, Bonetta A, Cappelletti MR, Zanotti L, et al.** Role of the novel generation of androgen receptor pathway targeted agents in the management of castration-resistant prostate cancer: A literature based meta-analysis of randomized trials. Eur J Cancer 2016;61:111-121.

20. **Virgo KS, Rumble RB, Singer EA.** Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Summary. J Oncol Pract 2017;13(7):459-461.