



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

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

Radium-223-dichlorid

Vom 17. Oktober 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	17
6. Anhang	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren	26
1. Bewertungsgrundlagen	26
2. Bewertungsentscheidung	26
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2 Nutzenbewertung	26
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	26
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
2.2.4 Therapiekosten	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	34
5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	34
5.2 Stellungnahme der medac GmbH	49

5.3	Stellungnahme der AG Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft.....	53
5.4	Stellungnahme des vfa	65
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.	71
5.6	Stellungnahme der DGHO, DGU.....	76
D.	Anlagen	92
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	92
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	107

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

Radium-223-dichlorid als Wirkstoff des Arzneimittels Xofigo® wurde erstmals am 1. Januar 2014 in den Verkehr gebracht. Mit Beschluss vom 1. November 2018 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für den Wirkstoff Radium-223-dichlorid veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der klinischen Studie ERA-223 und einer damit verbundenen Änderung des zugelassenen Anwendungsgebietes von Radium-223-dichlorid mit Beschluss der EU-Kommission vom 28. September 2018 veranlasst.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Radium-223-dichlorid ist der 2. April 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 6 VerfO am 1. April 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2019 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 Radium-223-dichlorid 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 vorgetragene(n) Stellungnahmen 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 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Radium-223-dichlorid 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 Radium-223-dichlorid (Xofigo®) gemäß Fachinformation

Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (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).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- 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

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

- 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

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

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Radiotherapeutika: Strontium-89, Samarium-153
- Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation: Zoledronsäure, Ibandronsäure, Clodronsäure, Denosumab
- Endokrine Wirkstoffe: Enzalutamid, Abirateronacetat

Weitere endokrine Wirkstoffe, deren Zulassung nicht explizit die kastrationsresistente bzw. hormonrefraktäre Situation umfasst, sind nicht berücksichtigt.

- Zytostatika: Docetaxel, Cabazitaxel, Mitoxantron, Estramustin
- Glucocorticoide: Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason

zu 2. Eine Strahlentherapie kommt als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht.

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

- Abirateronacetat – Beschluss vom 29. März 2012
- Abirateronacetat – Beschluss vom 4. Juli 2013
- Radium-223-dichlorid – Beschluss vom 19. Juni 2014
- Enzalutamid – Beschluss vom 20. Februar 2014
- Enzalutamid – Beschluss vom 18. Juni 2015
- Cabazitaxel – Beschluss vom 29. März 2012

Beschlüsse über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind):

- Protonentherapie beim Prostatakarzinom

zu 4. Die Evidenz für Patienten, welche bereits zwei vorherige systemische Therapien zur Behandlung des mCRPC erhalten haben, ist insgesamt sehr limitiert. In vorliegenden, aktuellen Leitlinien wird ausschließlich in einer Leitlinie² auf eine mögliche weitere auf

² Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Prostate cancer; Version 6 [online]. 03.2015. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015

die zweite folgende Therapielinie abgestellt. In dieser wird die Auswahl der Therapieoption bestimmt auf Basis der bereits zuvor angewendeten Arzneistoffe. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hoben medizinische Fachgesellschaften und Experten deutlich den klinischen Stellenwert einer aktiven systemischen Therapie innerhalb der 3. Therapielinie hervor, welche auch durch die Zulassung neuer zielgerichteter Therapieoptionen innerhalb der letzten Jahre ermöglicht wird. Die Auswahl der angewendeten Therapieoption orientiert sich dabei am Erfolg sowie der Verträglichkeit der jeweiligen Vortherapien. Somit wird für Patienten mit 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, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Patienten, für die laut Anwendungsgebiet keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist, kommt per Definition nur Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aus den Leitlinien geht eine starke Empfehlung hinsichtlich einer adäquaten symptomatischen Therapie, beispielsweise von Knochenmetastasen, vor. Somit wird BSC, d.h. insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Radium-223-dichlorid als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen 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, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, ist

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

Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des im vorliegenden Verfahren in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts einer weiteren aktiven, systemischen Therapie nach zwei vorherigen Therapielinien.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung nicht erforderlich, da vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren ebenfalls die mit vorliegendem Beschluss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wurde.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid wie folgt bewertet:

- 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

Für 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, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Zur Ableitung des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer eine retrospektive vergleichende Datenanalyse der Flatiron Health Datenbank vorgelegt. Es wurden Daten zum Gesamtüberleben unter Therapie mit Radium-223-dichlorid im Vergleich zu den Wirkstoffen Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid betrachtet. Weiterhin stellte der pharmazeutische Unternehmer Daten zu weiteren Endpunkten der 1-armigen Studien PARABO und REASSURE sowie die Zulassungsstudie ALSYMPCA dar.

In der direkt vergleichenden Zulassungsstudie ALSYMPCA wird eine Therapie mit Radium-223-dichlorid mit Best-Supportive-Care verglichen. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Weiterhin entspricht die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation nicht der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation, welche mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben. Die Daten der 1-armigen Studien PARABO und REASSURE sowie die retrospektive Datenanalyse der Flatiron Health Datenbank sind ebenfalls nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier somit keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor. Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

Der Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen 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, ist somit 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

Für erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Zur Ableitung des Zusatznutzens stellte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie ALSYMPCA dar, welche bereits die Grundlage des Beschlusses des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Radium-223-dichlorid bildete (Beschluss vom 19. Juni 2014). Bei der Studie ALSYMPCA handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in welcher Radium-223-dichlorid + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Es waren Patienten eingeschlossen, die bereits mit Docetaxel behandelt worden waren oder für die eine Therapie mit Docetaxel nicht indiziert war bzw. diese Therapie ablehnten. Durch die Zulassung neuer Wirkstoffe (Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid) hat sich die Therapiesituation grundlegend verändert. Somit ständen den

Patienten der ALSYMPCA-Studie heute weitere Therapieoptionen in der Vortherapie zur Verfügung. Die Ergebnisse der Studie ALSYMPCA sind in der Folge nicht auf die heutige Therapiesituation übertragbar. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier somit keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde von der EMA mit der Durchführung einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase IV-Studie in der zugelassenen Indikation beauftragt. Diese Studie befindet sich laut Information des pharmazeutischen Unternehmers derzeit noch in der Planung bzw. Abstimmung mit der EMA.

Der Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid 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, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Radium-223-dichlorid aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach §13 (5. Kapitel § 13 Abs.1 Satz 1 VerfO) nach Einschränkung der Zulassung.

Das neue Anwendungsgebiet nach Zulassungseinschränkung vom 28. September 2018 lautet:

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.

In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- 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
- 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

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

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

Der pharmazeutische Unternehmer stellte eine retrospektive vergleichende Datenanalyse der Flatiron Health Datenbank sowie Daten der 1-armigen Studien PARABO und REASSURE sowie der Zulassungsstudie ALSYMPCA dar. Es liegen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.

Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

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

Der pharmazeutische Unternehmer stellte die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie ALSYMPCA dar, in welcher Radium-223-dichlorid + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Diese lag bereits der ersten Nutzenbewertung zugrunde.

Durch die Verfügbarkeit neuer Arzneistoffe zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich die Therapiesituation grundlegend verändert. Folglich ständen den in der ALSYMPCA-Studie eingeschlossenen Patienten heute weitere Therapieoptionen in der Vortherapie zur Verfügung. Somit sind die Ergebnisse der ALSYMPCA-Studie nicht auf die heutige, stark veränderte Therapiesituation übertragbar.

Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Berechnung ist jedoch mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Zum einen wurden ausschließlich Patienten ab der 3. Therapielinie betrachtet. Somit bleiben Patienten im Anwendungsgebiet von Radium-223-dichlorid unberücksichtigt, für die keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist. Weitere Unsicherheiten bestehen in Bezug auf die zugrunde gelegte Basispopulation sowie die Auswertungen der kommerziellen Datenbank. Ebenso wurde keine Einschränkung auf Patienten mit viszeralen Metastasen durchgeführt.

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 Xofigo® (Wirkstoff: Radium-223-dichlorid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. August 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Radium-223-dichlorid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Das Arzneimittel darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich angewendet werden.

Die Vorschriften der Strahlenschutzverordnung sind zu beachten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2019).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Radium-223-dichlorid	1 x in 4-wöchigem Abstand	6 Zyklen	1	6
LHRH-Analogon				
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
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
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				
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
Enzalutamid + LHRH-Analogon				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LHRH-Analogon				
Buserelin	kontinuierlich,	4	1	4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
	alle 3 Monate			
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 3 Wochen	17	1	17
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon				
Docetaxel	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

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)³.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Radium-223-dichlorid	55 kBq / kg KG	4.675 kBq	1 ILO mit 6.600 kBq	6	6 ILO mit 6.600 kBq
LHRH-Analogen					
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

³ 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/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
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					
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					
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
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon					
Cabazitaxel	51 mg	25 mg/m ² KG = 51 mg	1 x 60 mg	17	17 x 60 mg
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon					
Docetaxel	153 mg	75 mg/m ² KG = 153 mg	1 x 160 mg	17	17 x 160 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednisolon oder Prednison	5 mg	5 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

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.

Radium-223-dichlorid ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Erstattungsbetrag zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten zu Lasten der GKV
Zu bewertendes Arzneimittel					
Radium-223-dichlorid	1 ILO	4.685,00 €	-	-	5.575,15 €
Buserelin	2 FER	1.027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Abirateronacetat	56 FTA	3.518,41 €	1,77 €	0,00 €	3.516,64 €

Prednisolon 10 mg ⁴	100 TAB	17,48 €	1,77 €	0,51 €	15,20 €
Prednison 10 mg ⁴	100 TAB	20,90 €	1,77 €	0,00 €	19,13 €
Buserelin	2 FER	1.027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Enzalutamid	112 FTA	3.500,09 €	1,77 €	0,00 €	3.498,32 €
Cabazitaxel	1 IFK	3.964,24 €	1,77 €	223,13 €	3.739,34 €
Docetaxel	1 IFK	1.397,30 €	1,77 €	175,44 €	1.220,09 €
Prednisolon 5 mg ⁴	100 TAB	15,10 €	1,77 €	0,32 €	13,01 €
Prednison 5 mg ⁴	100 TAB	16,41 €	1,77 €	0,43 €	14,21 €
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019

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. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation sind durch die Anwendung eines Radionuklids gegeben.

Für die Radionuklidtherapie liegt eine GOP des EBM vor (GOP 17372). Zudem liegt für Sachkosten, die in der Anwendung von Radium-223-dichlorid gemäß Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) sowie dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) entstehen eine GOP des EBM vor (GOP 40582). In der Kostenpauschale 40582 sind die Kosten für Radium-223-dichlorid nicht enthalten.

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten / Einheit	Anzahl / Patient / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Radium-223-dichlorid	Zusatzpauschale Radionuklidtherapie (GOP 17372)	35,39 €	6	212,34 €
	Kostenpauschale Radium-223-dichlorid (GOP 40582)	65,00 €	6	390,00 €

3. Bürokratiekosten

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

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 1. April 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Radium-223-dichlorid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. April 2019 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 Radium-223-dichlorid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Juli 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. August 2019 statt.

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 24. September 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. August 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. September 2019 18. September 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

**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 12. November 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. November 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. August 2019 (BAnz AT 30.10.2019 B1), wie folgt zu ändern:

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:

Radium-223-dichlorid

Beschluss vom: 12. November 2019
In Kraft getreten am: 12. November 2019
BANz AT 11.11.2019 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. September 2018):

Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (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).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

- 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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

- 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

ca. 2840 Patienten

- 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

ca. 970 – 1720 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 Xofigo® (Wirkstoff: Radium-223-dichlorid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. August 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Radium-223-dichlorid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Das Arzneimittel darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich angewendet werden.

Die Vorschriften der Strahlenschutzverordnung sind zu beachten.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Monotherapie	
Radium-223-dichlorid	33.450,90 €
In Kombination mit LHRH-Analogen	
Radium-223-dichlorid	33.450,90 €
LHRH-Analogen	1.283,50 € - 1.939,48 €
Gesamt in Kombination mit LHRH-Analogen:	34.734,40 € - 35.390,38 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	602,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogen	
Abirateronacetat	45.841,91 €
Prednison oder Prednisolon	55,47 € - 69,82 €
LHRH-Analogen	1.283,50 € - 1.939,48 €
Gesamt	47.180,88 € - 47.851,22 €
Enzalutamid + LHRH-Analogen	
Enzalutamid	45.603,10 €
LHRH-Analogen	1.283,50 € - 1.939,48 €
Gesamt	46.886,60 € - 47.542,58 €
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon	
Cabazitaxel	63.568,78 €
Prednison oder Prednisolon	55,47 € - 69,82 €
Gesamt	63.624,25 € - 63.638,60 €
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon	
Docetaxel	20.741,53 €
Prednison oder Prednisolon	94,94 € - 103,74 €
Gesamt	20.836,47 € - 20.845,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. September 2019)

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Monotherapie	
Radium-223-dichlorid	33.450,90 €
In Kombination mit LHRH-Analogen	
Radium-223-dichlorid	33.450,90 €
LHRH-Analogen	1.283,50 € - 1.939,48 €
Gesamt in Kombination mit LHRH-Analogen:	34.734,40 € - 35.390,38 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	602,34 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019)

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 12. November 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 12. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Radium-223-dichlorid
(Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Prostatakarzinom)**

Vom 17. Oktober 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. August 2019 (BAnz AT 30.10.2019 B1), wie folgt zu ändern:

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:

Radium-223-dichlorid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. September 2018):

Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon (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).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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 Radionuklidien)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

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

ca. 2 840 Patienten

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

ca. 970 bis 1 720 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 Xofigo[®] (Wirkstoff: Radium-223-dichlorid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. August 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Radium-223-dichlorid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Das Arzneimittel darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich angewendet werden.

Die Vorschriften der Strahlenschutzverordnung sind zu beachten.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Monotherapie	
Radium-223-dichlorid	33 450,90 €
In Kombination mit LHRH-Analagon	
Radium-223-dichlorid	33 450,90 €
LHRH-Analagon	1 283,50 € – 1 939,48 €
Gesamt in Kombination mit LHRH-Analagon:	34 734,40 € – 35 390,38 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	602,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analagon	
Abirateronacetat	45 841,91 €
Prednison oder Prednisolon	55,47 € – 69,82 €
LHRH-Analagon	1 283,50 € – 1 939,48 €
Gesamt	47 180,88 € – 47 851,22 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Enzalutamid + LHRH-Analogen	
Enzalutamid	45 603,10 €
LHRH-Analogen	1 283,50 € – 1 939,48 €
Gesamt	46 886,60 € – 47 542,58 €
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon	
Cabazitaxel	63 568,78 €
Prednison oder Prednisolon	55,47 € – 69,82 €
Gesamt	63 624,25 € – 63 638,60 €
Docetaxel + Prednison oder Prednisolon	
Docetaxel	20 741,53 €
Prednison oder Prednisolon	94,94 € – 103,74 €
Gesamt	20 836,47 € – 20 845,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019)

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Monotherapie	
Radium-223-dichlorid	33 450,90 €
In Kombination mit LHRH-Analogen	
Radium-223-dichlorid	33 450,90 €
LHRH-Analogen	1 283,50 € – 1 939,48 €
Gesamt in Kombination mit LHRH-Analogen:	34 734,40 € – 35 390,38 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	602,34 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019)

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. April 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid (erneute Nutzenbewertung §13) - Gemeinsamer Bund



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid (erneute Nutzenbewertung §13)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Radium-223-dichlorid
- **Handelsname:** Xofigo®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-04-15-D-455)

Modul 1

(PDF 583,4 kB)

Modul 2

(PDF 458,0 kB)

Modul 3

(PDF 1,7 MB)

Modul 4

(PDF 4,4 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,3 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Radium-223-dichlorid (Xofigo®)

Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon (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).

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid (erneute Nutzenbewertung §13) - Gemeinsamer Bund Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Radium-223-dichlorid als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon zur Behandlung von erwachsenen 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, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, ist:

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

Stand der Information: Januar 2019

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

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 15.07.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 326,1 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2019
 - Mündliche Anhörung: 26.08.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2019 **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

(Word 155,5 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Radium-223-dichlorid - 2019-04-15-D-455*). 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 26.08.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2019 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: Mitte Oktober 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.01.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/455/>

15.07.2019 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.08.2019 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Radium-223-dichlorid**

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	01.08.2019
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	16.07.2019
Prof. Gschwend/ Prof. Hammerer, AG Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft	04.08.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2019
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.	05.08.2019
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie	05.08.2019

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
Bayer Vital GmbH						
Gabriel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Meinhardt, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dintsios, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wagner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Johannes, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Gschwend/ Prof. Hammerer, AG Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft						
Hammerer, Hr. Prof. Dr.	s.u.	s.u.	s.u.	s.u.	s.u.	s.u.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kumpf, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.						
Bockisch, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	ja		nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Hammerer, Hr. Prof. Dr. (DGU)	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	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 Bayer Vital GmbH

Datum	<< 01. August 2019 >>
Stellungnahme zu	<< Radium-223-dichlorid / Xofigo® >>
Stellungnahme von	<<Bayer Vital GmbH>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (im Folgenden kurz BAYER) nimmt nachfolgend Stellung zu der IQWiG-Bewertung vom 15.07.2019 (IQWiG Bericht – Nr. 791) (1) im Nutzenbewertungsverfahren von Radium-223-dichlorid (Xofigo®) im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener 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, oder für die keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist.“</p>	
<p>Einleitung</p> <p>Mit Datum vom 28. September 2018 wurde in Folge des Beschlusses der Europäischen Kommission das Anwendungsgebiet von Xofigo® aufgrund von Sicherheitshinweisen in der Kombinationsstudie mit Abirateronacetat (ERA-223 Studie) abgeändert, was zu einer Einschränkung der Zielpopulation im Vergleich zur ursprünglichen Indikation mit Zulassung am 13. November 2013 führte.</p> <p>Die PHASE III-Studie ERA-223 war ursprünglich aufgesetzt worden, um eine Zulassungserweiterung in einem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung von asymptomatischen oder leicht symptomatischen Chemotherapie-naiven mCRPC Patienten in Kombination mit Abirateronacetat“ zu erreichen. Obwohl sich die Ergebnisse der ERA-223 ausschließlich auf die Kombinationstherapie beziehen, wurde die Zulassung für die Monotherapie angepasst.</p> <p>Andere Zulassungsbehörden bspw. in den USA, der Schweiz, Kanada, Australien und Japan haben lediglich die entsprechenden Kapitel der Fachinformationen zu Warnhinweisen und Kontraindikationen zu Xofigo® angepasst, das Anwendungsgebiet allerdings belassen und nicht eingeschränkt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>1. Unterteilung des Anwendungsgebiets</p> <p>Das IQWiG unterteilt in seiner Bewertung das Anwendungsgebiet nicht in zwei Teilpopulationen, sondern</p>	<p>In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>betrachtet für die Bewertung des Zusatznutzens das gesamte Anwendungsgebiet.</p> <p>Hierzu nimmt BAYER wie folgt Stellung:</p> <p>Die Verknüpfung mit „...,[Komma] oder...“ im Wortlaut unterteilt das Anwendungsgebiet von Xofigo® in zwei Teilpopulationen, die sich wie folgt unterscheiden:</p> <p>Die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen,</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen (ST-Population); oder - für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (BSC-Population). <p>Darüber hinaus wird eine Unterteilung des Anwendungsgebiets in zwei Teilpopulationen durch eine aktuelle Publikation von <i>O`Sullivan et al. (2019)</i> gestützt (2). Hierzu stellen die Autoren fest: <i>„Based on the updated EU indication, it seems that now two overall populations of mCRPC patients are able to receive radium-223 in the EU: patients who have received two prior systemic mCRPC therapies and who are still able to benefit from radium-223, and patients who are unable to receive further systemic treatments, for example, due to likely futility of a second antihormonal therapy, existing comorbidities or frailty, or patient preference to avoid certain treatments.“</i></p> <p>Daher hält BAYER an der beanspruchten Unterteilung des Anwendungsgebiets in zwei Teilpopulationen fest.</p>	<p>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</p> <p>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</p>
<p>2. Ableitung des Zusatznutzen</p> <p>Unter Abschnitt 2.4 „<i>Ergebnisse zum Zusatznutzen</i>“ führt das IQWiG mit Bezug auf die Ableitung des</p>	<p>Zu Patientengruppe a)</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzens aus, dass keine geeigneten Daten vorliegen, um einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abzuleiten. Zudem wird darauf verwiesen, dass BAYER keine Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens vornimmt.</p> <p>BAYER möchte anmerken, dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die bestverfügbare Evidenz eingereicht wurde. Basis der Analyse des medizinischen Zusatznutzens von Ra-223 in der vorliegenden Indikation bilden die nicht randomisierte, vergleichende Registerstudie FLATIRON (Ra-223 vs. andere systemische Therapien [Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid]), die nicht vergleichenden Kohortenstudien PARABO und REASSURE sowie die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ALSYMPCA.</p> <p>Da für die ST-Population keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, werden die Studien FLATIRON, PARABO und REASSURE für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die ALSYMPCA Studie liegt der Bewertung der BSC-Population zugrunde. Es wurden patientenrelevante Endpunkte betrachtet und diverse Subgruppenanalysen insbesondere zur Unterscheidung der Therapielinien $\geq 3L$ durchgeführt, wie seitens des G-BA im Rahmen der Beratung zur Neubewertung gefordert. Insgesamt sind die Daten konsistent.</p> <p>Daher hält BAYER an der Ableitung des Zusatznutzens fest:</p> <p><i>ST-Population</i></p> <p>Für die ST-Population zeigt sich in den Linien $\geq 3L$ basierend auf den FLATIRON-Daten ein vergleichbarer Nutzen von Ra-233 gegenüber Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die verfügbaren Daten aus PARABO deuten auf eine günstige Beeinflussung der Schmerzsymptomatik sowie auf eine klinische Verbesserung der Lebensqualität anhand des FACT-BP-Fragebogens hin. Die Ergebnisse aus PARABO und REASSURE zu Frakturen und Sicherheit sind mit denen aus der Studie ALSYMPCA vergleichbar und weisen auf ein unauffälliges Sicherheitsprofil von Xofigo in der Monotherapie hin. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Ra-233 gegenüber Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid nicht belegbar.</p> <p><i>BSC-Population</i></p> <p>Die ALSYMPCA-Studie führte zum Zeitpunkt der Erstbewertung zu einem beträchtlichen Zusatznutzen</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte eine retrospektive vergleichende Datenanalyse der Flatiron Health Datenbank sowie Daten der 1-armigen Studien PARABO und REASSURE sowie der Zulassungsstudie ALSYMPCA dar. Es liegen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Zu Patientengruppe b)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie ALSYMPCA dar, in welcher Radium-223-dichlorid + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Diese lag bereits der ersten Nutzenbewertung zugrunde.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Vergleich zu BSC, insbesondere aufgrund eines signifikanten Überlebensvorteils, der von der EMA auch nach Änderung der Zulassung nach wie vor nicht in Frage gestellt wird („[...] <i>the results of ERA-223 did not invalidate the overall improvement in survival seen in the ALSYMPCA study, a benefit that persists after adjusting for major confounding factors</i>“) (3-5).</p> <p>Aus Sicht von BAYER lassen sich die Ergebnisse aus der ALSYMPCA-Studie auf die hier definierte BSC-Population übertragen, denn die ALSYMPCA-Studie umfasst die Patientenpopulation, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie „für keine andere systemische mCRPC-Therapie“ geeignet war.</p> <p>Im Rahmen des Evidenztransfers dieser Daten für die betrachtete Zielpopulation ergibt sich ein Zusatznutzen von Ra-223 im Vergleich zu BSC für die Endpunkte Gesamtüberleben, Schmerz und Lebensqualität. Das genau Ausmaß lässt sich allerdings nicht quantifizieren und daher wurde auf eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens seitens BAYER bewusst verzichtet.</p>	<p>Durch die Verfügbarkeit neuer Arzneistoffe zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich die Therapiesituation grundlegend verändert. Folglich ständen den in der ALSYMPCA-Studie eingeschlossenen Patienten heute weitere Therapieoptionen in der Vortherapie zur Verfügung. Somit sind die Ergebnisse der ALSYMPCA-Studie nicht auf die heutige, stark veränderte Therapiesituation übertragbar.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
<p>3. Definition der Zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Unter Abschnitt 2.7.1 „Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ führt das IQWiG mit Bezug auf die von BAYER definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien in der ersten Teilpopulation (ST-Population) aus, dass das Vorliegen einer Zulassung, die Anwendung der Wirkstoffe (Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid) in der Versorgung sowie die bestehenden Therapieempfehlungen in den Leitlinien nicht ausreichen, um einen Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p> <p>BAYER stimmt dem nicht zu und sieht weiterhin in Abhängigkeit einer patientenindividuellen Sequenzierung für die Population „Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei</p>	<p>Die Evidenz für Patienten, welche bereits zwei vorherige systemische Therapien zur Behandlung des mCRPC erhalten haben, ist insgesamt sehr limitiert. In vorliegenden, aktuellen Leitlinien wird ausschließlich in einer Leitlinie auf eine mögliche weitere auf die</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet“ die systemischen Therapien Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) an. Neben dem Vorliegen einer Zulassung für das Anwendungsgebiet, sprechen sowohl deutsche Versorgungsdaten als auch Empfehlungen aus Leitlinien für die Bestimmung dieser Therapien als ZVT. Dies begründen wir (BAYER) wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Zulassung der anderen systemischen Therapieoptionen (Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid) ist unabhängig vom Vorliegen von Knochenmetastasen, linienübergreifend und umfasst somit auch die dritte Linie und weitere Therapielinien beim mCRPC. Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien wurden im Rahmen von Zulassungsstudien belegt und deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA in seinen Beschlussfassungen festgestellt.• Mit dem Ziel einer Lebensverlängerung empfehlen die Leitlinien den Einsatz dieser systemischen Therapien sowohl implizit als auch explizit im Rahmen der Sequenztherapie für die dritte Linie, u. a.<ul style="list-style-type: none">○ Die Leitlinie der <i>European Association of Urology</i> (EAU) benennt Enzalutamid, Abirateronacetat oder Cabazitaxel als mögliche Optionen in der dritten Therapielinie (nach einer Docetaxel-Therapie und einer Therapie mit einer Hormontherapie) beim mCRPC (6). Auch das IQWiG merkt diesbezüglich an, dass in der EAU-Leitlinie darauf hingewiesen wird, dass nach einer Docetaxel-Therapie und einer Therapie mit einer Hormontherapie als weitere Optionen Enzalutamid, Abirateronacetat oder Cabazitaxel möglich sind (dieser Empfehlung jedoch ein geringes Evidenzlevel zugrunde liegt) (1).○ Die NICE-Guideline gibt Empfehlungen für die Therapien vor und nach Einsatz von Docetaxel, welches als „Zweitlinientherapie“ nach Abirateronacetat oder Enzalutamid bei Patienten mit mCRPC gelistet wird. Mögliche Therapieoptionen in der Drittlinientherapie sind danach, abhängig von den vorangegangenen beiden Therapielinien, Abirateronacetat,	<p>zweite folgende Therapielinie abgestellt. In dieser wird die Auswahl der Therapieoption bestimmt auf Basis der bereits zuvor angewendeten Arzneistoffe. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hoben medizinische Fachgesellschaften und Experten deutlich den klinischen Stellenwert einer aktiven systemischen Therapie innerhalb der 3. Therapielinie hervor, welche auch durch die Zulassung neuer zielgerichteter Therapieoptionen innerhalb der letzten Jahre ermöglicht wird. Die Auswahl der angewendeten Therapieoption orientiert sich dabei am Erfolg sowie der Verträglichkeit der jeweiligen Vortherapien. Somit wird für Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cabazitaxel und Enzalutamid (7).</p> <p>Alle Leitlinien sprechen Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel und Cabazitaxel sowie Radium-223-dichlorid unabhängig vom therapeutischen Kontext, d. h. Therapielinie oder Behandlung von Knochenmetastasen, eine Verlängerung der Überlebenszeit zu.</p> <p>Internationale sowie deutsche Versorgungsdaten zeigen, dass bei der Mehrheit der Patienten, welche bereits zwei vorherige systemische Therapien beim mCRPC erhalten haben, eine weitere systemische Therapie wie Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid mit dem Ziel einer Lebensverlängerung durchgeführt wird. Insgesamt ist aus Sicht seitens BAYER die Zweckmäßigkeit der systemischen Therapien mit Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid für die Patientenpopulation „Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet“ gegeben.</p> <p>Im Gegensatz zu einer potentiell lebensverlängernden systemischen Therapie wird BSC als eine palliative Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Erhalt der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Dem Umstand, dass mit systemischen Therapien und palliativen Therapien (BSC) unterschiedliche Therapieziele verfolgt werden (Lebensverlängerung versus symptomatische Behandlung), ist zwingend auch bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie Rechnung zu tragen. Wir (BAYER) verweisen hierzu auch auf das im Dossier beigefügte Rechtsgutachten.</p> <p>Insgesamt ist als ZVT für die ST-Population daher eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der beiden vorangegangenen Therapielinien mit dem Ziel einer Lebensverlängerung anzusehen. Dieses</p>	<p>mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Patienten, für die laut Anwendungsgebiet keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist, kommt per Definition nur Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aus den Leitlinien geht eine starke Empfehlung hinsichtlich einer adäquaten symptomatischen Therapie, beispielsweise von Knochenmetastasen, vor. Somit wird BSC, d.h. insbesondere</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beinhaltet die systemischen Therapien Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid.	adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
<p>4. Kosten von Therapie und zweckmäßiger Vergleichstherapie</p> <p>Unter Abschnitt 4.4 „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ stellt das IQWiG die Jahrestherapiekosten für Radium-223-dichlorid und der BSC-Therapie dar.</p> <p>Die Darstellung der Jahrestherapiekosten zu Radium-223-dichlorid und BSC ist aus Sicht von BAYER nachvollziehbar.</p> <p>Bei den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat das IQWiG aufgrund der unterschiedlichen Auffassung zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapien die Jahrestherapiekosten der systemischen Therapien Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid jedoch nicht aufgenommen. Aus Sicht von BAYER sollten diese entsprechend ergänzt werden.</p>	Die Therapiekosten wurden im Beschluss entsprechend der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24	<p>Anmerkung:</p> <p>Unter Abschnitt 3.1.3 „Patienten in der GKV-Zielpopulation“ stellt das IQWiG folgendes zu einer Unterschätzung der Zielpopulation fest: <i>„Für die Herleitung betrachtet der pU ausschließlich Patienten ab der 3. Therapielinie. Dies führt insgesamt zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation, da laut Fachinformation für die Patientengruppe, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, keine Einschränkung hinsichtlich ihrer Therapielinie besteht.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BAYER weist daraufhin, dass allenfalls eine geringfügige Unterschätzung der Zielpopulation vorliegt.</p> <p>Denn für die oben zitierte Patientengruppe (BSC-Population) ist davon auszugehen, dass aufgrund der Verfügbarkeit von lebensverlängernden systemischen Therapien in den ersten beiden Therapielinien nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten mit BSC therapiert wird.</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Berechnung ist jedoch mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Zum einen wurden ausschließlich Patienten ab der 3. Therapielinie betrachtet. Somit bleiben Patienten im Anwendungsgebiet von Radium-223-dichlorid unberücksichtigt, für die keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist. Weitere Unsicherheiten bestehen in Bezug auf die zugrunde gelegte Basispopulation sowie die Auswertungen der kommerziellen Datenbank. Ebenso wurde keine Einschränkung auf Patienten mit viszerale Metastasen durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24	<p>Anmerkung:</p> <p>Unter Abschnitt 3.1.3 „Patienten in der GKV-Zielpopulation“ stellt das IQWiG folgendes zu weiteren Unsicherheiten bzgl. der Herleitung der Zielpopulation fest: <i>„Bei den Auswertungen der kommerziellen Datenbank ergeben sich folgende Unklarheiten: Die systemischen Therapien Abirateron und Enzalutamid sind nicht nur für die relevanten Patienten mit mCRPC der Zielpopulation, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, angezeigt. Die Wirkstoffe sind zudem auch bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf des mCRPC zugelassen. Es bleibt offen, ob beziehungsweise wie letztere Patientengruppe aus den Auswertungen und damit aus den Anteilsberechnungen in den Schritten a) und b) ausgeschlossen wurden. Es bleibt zudem unklar, wie der pU Patienten mit mCRPC und einer Therapie mit Docetaxel von den Patienten mit anderen Erkrankungen und einer Therapie mit Docetaxel abgrenzt, da die Datenbank laut pU auf Rezeptdaten beruht, die keine Diagnosedaten beinhalten.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BAYER möchte anmerken, dass aus der in Modul 3 des Dossiers beigefügten Quelle (25_IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG_2019) hervorgeht, dass methodisch bei Substanzen mit Zulassung für andere Indikationen als mCRPC mithilfe eines Indikationssplit-</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Berechnung ist jedoch mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Zum einen wurden ausschließlich Patienten ab der 3. Therapielinie betrachtet. Somit bleiben Patienten im Anwendungsgebiet von Radium-223-dichlorid unberücksichtigt, für die keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist. Weitere Unsicherheiten bestehen in Bezug auf die zugrunde gelegte Basispopulation sowie die Auswertungen der kommerziellen Datenbank. Ebenso wurde keine Einschränkung auf Patienten mit viszerale Metastasen durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Algorithmus nur mCRPC-Behandlungsverläufe selektiert wurden. Diese Methodik wurde bei Docetaxel als auch bei Abirateronacetat und Enzalutamid angewandt und somit sichergestellt, dass nur mCRPC-Patienten gemäß Anwendungsgebiet eingeschlossen wurden (Quelle: Indikationssplit) (8).	
S. 16	<p>Anmerkung: Unter Abschnitt 2.7.3.1 „Methodik der Informationsbeschaffung“ wird seitens des IQWiG darauf verwiesen, dass die bibliografische Recherche ungeeignet sei, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen, insbesondere aufgrund starker Einschränkung der Suchzeilen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BAYER merkt hierzu folgendes an: Eine vollständige Variation von Recherchetermini ist nicht eindeutig definiert, womit auch keine ausreichende Sensitivität eindeutig abgeleitet werden kann. Die Sensitivität ist ein Maß für die Vollständigkeit des Information-Retrieval-Ergebnisses – errechnet als Quotient aus der Anzahl der gefundenen relevanten Publikationen und der Gesamtzahl relevanter Publikationen (9). Um das Ziel einer vollständigen und umfassenden Bewertung erreichen zu können, erfordert die Informationsgewinnung eine höchstmögliche Sensitivität bei hoher Präzision des Ergebnisses. Dies bedeutet, dass über systematische Literaturrecherchen möglichst <i>alle</i> relevanten Publikationen und möglichst nur relevante Publikationen identifiziert werden sollen (9).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bayer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BAYER erachtet die umgesetzten Suchzeilen zum mCRPC nicht als stark eingeschränkt. Die entsprechenden Suchzeilen kommen genau der Forderung nach höchstmöglicher Sensitivität bei hoher Präzision nach.</p> <p>Ferner sind alle vom IQWiG genannten Beispiele (zusätzliche Suchergebnisse) vom IQWiG selbst für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant eingestuft worden, was im Umkehrschluss bei Identifizierung nur zu einer Verschlechterung der Präzision der Recherche geführt hätte.</p>	
S. 16	<p>Anmerkung: Unter Abschnitt 2.7.3.1 „Methodik der Informationsbeschaffung“ stellt das IQWiG fest, dass BAYER bei den Recherchen in MEDLINE® und EMBASE® keine aktuellen bzw. validierten Studienfilter verwendet hat. Unter anderem seien in EMBASE®, innerhalb dieses nicht validierten Filters, bestimmte Publikationstypen wie „Letter“ ausgeschlossen worden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BAYER ist nicht der Auffassung, dass die umgesetzten Studienfilter mit qualitativen Einbußen hinsichtlich des damit erzielten Rechercheergebnisses einhergehen. So wurden bspw. bei der Nutzenbewertung von Regorafenib sowie Saxagliptin/Metformin (NAW 2013) hinsichtlich NOT-Verknüpfungen IQWiG-seitig folgende Aussage getroffen wurde: „<i>In der Literatur wird kontrovers</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bayer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>diskutiert, ob ein solcher Ausschluss bestimmter Publikationstypen mit einer NOT-Verknüpfung ein adäquates Vorgehen darstellt“, und es wird neben lansavichene et al. 2008 auch auf Wilczynski NL et al. (2011) unter dem Titel “Search filter precision can be improved by NOTing out irrelevant content“ verwiesen (10). Letzteres erfolgt in der vorliegenden Bewertung nicht mehr und es wird vom IQWiG ausschließlich auf lansavichene et al. 2008 rekurriert.</i></p> <p>BAYER stimmt der vormaligen Position des IQWiG zu und kann zugleich die aktuelle Position des IQWiG unter Streichung des Verweises auf <i>Wilczynski NL et al. (2011)</i> nicht nachvollziehen.</p>	
S. 17	<p>Anmerkung: Unter Abschnitt 2.7.3.1 „Methodik der Informationsbeschaffung“ stellt das IQWiG bzgl. „Nicht randomisierter vergleichender Studien“ fest, dass die verwendeten Studienfilter in MEDLINE® und EMBASE® für eine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien nicht angemessen sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>BAYER möchte anmerken, dass in der Suchstrategie folgende „Oder“ Verknüpfungen enthalten sind: „OR (controlled clinical trial[pt]) ... OR (clinical trial[pt]) OR (clinical trials[mh]) OR (“clinical trial”[tw]...)“ Somit ist davon auszugehen, dass bei Anwendung der entsprechenden Studienfilter auch nicht randomisierte</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bayer

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Radium-223-dichlorid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse), IQWiG-Berichte – Nr. 791; Dossierbewertung A19-32, Version: 1.0, Stand: 11.07.2019: [1-48 pp.]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3057/2019-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Radium-223-dichlorid-D-455.pdf (aufgerufen am 25.07.2019).
2. O'Sullivan JM, Carles J, Cathomas R, Gomez-Iturriaga A, Heinrich D, Kramer G, et al. Radium-223 Within the Evolving Treatment Options for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Recommendations from a European Expert Working Group. *European Urology Oncology*. 2019.
3. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 28.9.2018 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2013)8087(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel „Xofigo - Radium-223-Dichlorid“ gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2018. Contract No.: C(2018) 6459 final.
4. European Medicines Agency (EMA). Xofigo (radium-223 dichloride). An overview of Xofigo and why it is authorised in the EU. EMA/676704/2018. EMEA/H/C/002653 (aufgerufen am 13.03.2019). 2018.
5. European Medicines Agency (EMA), Korakianiti E. Reply to Joe O'Sullivan, Daniel Heinrich, Nicholas D. James, et al.'s Letter to the Editor re: The Case Against the European Medicines Agency's Change to the Label for Radium-223 for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;75:e51-2. *European Urology*. 2019;75(3).
6. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer; European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), International Society of Geriatric Oncology (SIOG); aufgerufen am 26.02.2019. 2017:1-146.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. 2014:1-45.
8. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG. Indikationssplit: Analyse IMS[®] LRx, Best Supportive Care for mCRPC by line. 2019.
9. Droste S, Dintsios CM. Informationsgewinnung für gesundheitsökonomische Evaluationen im Rahmen von HTA-Berichten. *Gesundh ökon Qual manag*. 2011;16(01):35-57.
10. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Search filter precision can be improved by NOTing out irrelevant content. *AMIA Annual Symposium proceedings AMIA Symposium*. 2011;2011:1506-13.

5.2 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	16.07.2019
Stellungnahme zu	Radium-223-dichlorid/Xofigo/2019-04-15-D-455
Stellungnahme von	<i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>In der Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden unter anderem Radionuklide aufgeführt. Unter anderem werden die Therapiemöglichkeiten des radionuklids Rhenium 186 beschrieben. Allerdings werden keine Literaturzitate dazu angegeben. Weiterhin gibt es keine Erfahrungen mit Rhenium beim Prostata-Karzinom.</p> <p>Unter welchen Gesichtspunkten wurde eine rheniumhaltige Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt?</p> <p>2) Nichtberücksichtigung des G-BA Beschlusses zu Sipuleucel-T (Provenge)</p> <p>Bitte erläutern Sie wieso nicht zumindest die G-BA-Bewertung des Wirkstoffes Sipuleucel-T in der Recherche erwähnt wird. Das die Zulassung widerrufen wurde, ändert nichts an der Bewertung und der Aussage des G-BA Beschlusses.</p>	<p>Die Evidenz für Patienten, welche bereits zwei vorherige systemische Therapien zur Behandlung des mCRPC erhalten haben, ist insgesamt sehr limitiert. In vorliegenden, aktuellen Leitlinien wird ausschließlich in einer Leitlinie auf eine mögliche weitere auf die zweite folgende Therapielinie abgestellt. In dieser wird die Auswahl der Therapieoption bestimmt auf Basis der bereits zuvor angewendeten Arzneistoffe. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hoben medizinische Fachgesellschaften und Experten deutlich den klinischen Stellenwert einer aktiven systemischen Therapie innerhalb der 3. Therapielinie hervor, welche auch durch die Zulassung neuer zielgerichteter Therapieoptionen innerhalb der letzten Jahre ermöglicht wird. Die Auswahl der angewendeten Therapieoption orientiert sich dabei am Erfolg sowie der Verträglichkeit der jeweiligen Vortherapien. Somit wird für Patienten mit 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, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Patienten, für die laut Anwendungsgebiet keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist, kommt per Definition nur Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aus den Leitlinien geht eine starke</p>

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Empfehlung hinsichtlich einer adäquaten symptomatischen Therapie, beispielsweise von Knochenmetastasen, vor. Somit wird BSC, d.h. insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der AG Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Datum	04.August.2019
Stellungnahme zu	Radium-223-Dichlorid
Stellungnahme von	Prof. J. Gschwend/Prof. P. Hammerer, AUO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Prostatakarzinom ist das am häufigsten diagnostizierte Karzinom bei Männern und steht bei der Krebs Todesursache an zweiter Stelle.</p> <p>Radium-223-Dichlorid</p> <p>Radionuklide kommen für die Therapie von symptomatischen ossären Metastasen zum Einsatz und führen in bis zu 80% zu einer Linderung der Symptome. Eine wesentliche Nebenwirkung stellt die myelosuppressive Wirkung der Radionuklide dar.</p> <p>Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) haben zu 90 % Knochenmetastasen. Knochenschmerzen, Hyperkalzämie, pathologische Fraktur oder Rückenmarkskompression sind Ereignisse, die häufig den Krankheitsverlauf erheblich aggravieren und mit einer schlechten Prognose assoziiert sind.</p> <p>In der prospektiv randomisierten Phase-III-Studie ALSYMPCA wurde der Einfluss von Radium-223, einem Alphastrahler, auf das Gesamtüberleben sowie auf das Auftreten von SRE an 921 mCRCP-Patienten (Durchschnittsalter 71 Jahre) mit mindestens zwei symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte ZNS- oder Viszeralmetastasen 2:1 randomisiert in eine Gruppe, die sechs Injektionen Radium-223-Dichlorid i.v. erhielt (Xofigo®; je 50 kBq/kg alle vier Wochen) plus „best supportive care“ oder Placebo plus „best supportive care“ überprüft.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Studie lagen außer einer Chemotherapie mit Docetaxel keine weiteren Therapieoptionen für das kastrationsresistente Prostatakarzinom vor. Aus diesem Grunde erfolgte bei allen Studien in dieser Indikation (Abiraterone, Enzalutamid) der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich zum „best supportive care“ (s. unten)</p> <p>In dieser Studie konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens gegenüber der Applikation von Placebo mit 14 versus 11,2 Monaten, aber auch ein signifikant niedrigeres Auftreten von pathologischen Frakturen und Spinalkanalkompressionen beobachtet werden. (Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, ChodackiA, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23)</p> <p>Anämie und Thrombozytopenien traten in 27% und 8% der Fälle auf. Etwas höhere Raten lagen bei Übelkeit und Diarrhoen vor, wobei keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Placebo-Gruppe bestanden.</p> <p>Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgte die EU-Zulassung im November 2013 zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC), symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.</p> <p>Die ERA-223 Kombination von Radium-223 mit Abirateron und Prednison/Prednisolon wurde im März 2014 begonnen, die Rekrutierung war im September 2016 abgeschlossen.</p> <p>Aufgrund der Empfehlung des IDMC erfolgte eine Entblindung dieser Studie aufgrund einer erhöhten Todesfallrate und erhöhten Frakturrate.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Tatsache führte zu einer Änderung nur des europäischen Zulassungstextes und eine Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation die von vielen führenden Experten in Europa als nicht adäquat interpretiert wird (O’Sullivan JM et al, European Urology 2019;75:e51-2):</p> <p>Radium-223 sollte ausschließlich als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen für die Behandlung Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet werden, 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.</p> <p>Als primäre Therapien des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms stehen aktuell in Deutschland in der Kombination mit einer fortgesetzten Hormonablativen Therapie die Wirkstoffe Abirateron, Enzalutamid und Docetaxel zur Verfügung.</p> <p>Progress nach Abirateron als Erstlinientherapie</p> <p>Kommt es zu einem Progress nach Abirateron, das in dieser Linie derzeit am häufigsten eingesetzt wird, ist die entsprechende Zweitlinientherapie entweder Enzalutamid oder Docetaxel.</p> <p>Kommt es unter dieser Behandlung zu einem erneuten Progress, ist die im klinischen Standard in Deutschland und anderen europäischen Ländern gewählte Dritt-Linientherapie dann in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung, der Metastasenlokalisation dem Performance-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Status, der kardialen Funktion, der Leberfunktion und möglichen Krampfneigungen die Gabe von entweder Cabazitaxel (für Patienten nach vorheriger Docetaxel-Gabe in der Zweitlinie), Docetaxel (für Patienten mit vorheriger Enzalutamid Gabe in der Zweitlinie) oder Radium 223 (für alle Patienten mit alleiniger ossärer Metastasierung). Für die Gabe von Radium 223 sind Lymphknotenmetastasen kein Ausschlusskriterium.</p> <p>Nur für Patienten, die aufgrund ihres Alters, ihrer Komorbidität oder aufgrund eines schlechten Performancezustandes (ECOG > 2) für eine weitere medikamentöse Therapieoptionen nicht infrage kommen, stellt die Best Supportiv Care Behandlung aktuell in Deutschland eine klinische Option dar.</p> <p>Progress nach Enzalutamid als Erstlinientherapie</p> <p>Kommt es zu einem Progress nach Enzalutamid, ist die entsprechende Zweitlinientherapie aktuell entweder Abirateron oder Docetaxel.</p> <p>Kommt es unter dieser Behandlung zu einem erneuten Progress, ist die im klinischen Standard in Deutschland und anderen europäischen Ländern gewählte Dritt-Linientherapie dann in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung, der Metastasenlokalisation dem Performance-Status, der kardialen Funktion, der Leberfunktion und möglichen Krampfneigungen die Gabe von Cabazitaxel (für Patienten mit vorheriger Docetaxel Gabe als Zweitlinie), Docetaxel (für Patienten mit vorheriger Abirateron Gabe als Zweitlinie) oder Radium 223 (für Patienten mit alleiniger ossärer Metastasierung, Ausnahme Lymphknotenmetastasen).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nur für Patienten, die aufgrund ihres Alters, ihrer Komorbidität oder aufgrund eines schlechten Performancezustandes (ECOG > 2) für eine weitere medikamentöse Therapieoptionen nicht infrage kommen, stellt die Best Supportiv Care Behandlung aktuell in Deutschland eine klinische Option dar.</p> <p>Progress nach Docetaxel als Erstlinientherapie</p> <p>Kommt es zu einem Progress nach Docetaxel in der Erstlinie beim mCRPC, ist die entsprechende Zweitlinientherapie entweder Abirateron oder Enzalutamid oder Cabacitaxel.</p> <p>Kommt es unter dieser Behandlung zu einem erneuten Progress, ist die im klinischen Standard in Deutschland und anderen europäischen Ländern gewählte Dritt-Linientherapie dann in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung, der Metastasenlokalisation dem Performance-Status, der kardialen Funktion, der Leberfunktion und möglichen Krampfneigungen die Gabe von Cabacitaxel (für Patienten mit vorheriger Abiraterone oder Enzalutamid Gabe als Zweitlinie), Abirateron (für Patienten mit vorheriger Enzalutamid oder Cabacitaxel Gabe als Zweitlinie) oder Enzalutamid (für Patienten mit vorheriger Abiraterone oder Cabacitaxel Gabe als Zweitlinie) oder Radium 223 (für Patienten mit alleiniger ossärer Metastasierung, Ausnahme Lymphknotenmetastasen).</p> <p>Nur für Patienten, die aufgrund ihres Alters, ihrer Komorbidität oder aufgrund eines schlechten Performancezustandes (ECOG > 2) für eine weitere medikamentöse Therapieoptionen nicht infrage kommen, stellt die Best Supportiv Care Behandlung aktuell in Deutschland eine klinische Option dar.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der oben ausführlich dargestellte Algorithmus stellt derzeit die in Deutschland übliche Behandlungsrealität des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in den verschiedenen Linien und in Abhängigkeit von den gewährten Zulassungen dar.</p> <p>Radium 223 hat damit einen auch nach der Zulassungsänderung der EMA einen fixen und klinisch bedeutsamen Stellenwert für die Behandlung des ossär metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Dieser Algorithmus entspricht auch den aktuell publizierten Leitlinien der NCCN vom April 17, 2019:</p> <p>Während die Heilungschancen in lokalisierten Tumorstadien beim Prostatakarzinom gut sind, ist die Prognose des selbst hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinoms schlecht; das mediane Überleben bei diesen Patienten liegt bei der Behandlung mit einer Hormontherapie bei ca. 5 Jahre.</p> <p>Bis vor 4 Jahren war die Standardtherapie dieser metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinomerkrankungen die Hormonblockade. Kam es zu einem weiteren Tumorprogress trotz supprimiertem Testosteronspiegel, wurde dieses Tumorstadium als Kastrationsresistentes Stadium definiert mit einem deutlich reduzierten medianen Überleben von nur 16 - 19 Monaten.</p> <p>Die zusätzliche Gabe einer Chemotherapie mit Docetaxel alle 3 Wochen führte erstmals zu einer marginalen Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kontroll-Therapie</p> <p>Die klinischen Studien TAX 327 und SWOG 9916, an denen insgesamt</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>etwa 1800 Patienten teilnahmen, zeigen hier, dass Patienten durch die Behandlung mit Docetaxel im Median 2,4 bzw. 2 Monate länger leben als im Mitoxantron-haltigen Vergleichsarm (18,9 Monaten versus bei 16,4 Monaten). Darüber hinaus konnte durch den Einsatz von Docetaxel im Vergleich zur Standardbehandlung mit Mitoxantron das Tumoransprechen (PSA-Abfall) der Patienten signifikant um 43% und tumorbedingte Schmerzen um 59% verbessert werden.</p> <p>Erst die Einführung von Abirateron, Enzalutamid und Radium 223 führten zu einer weiteren Verbesserung der Therapiemodalitäten und Verbesserung des Gesamtüberlebens:</p> <p>Bei Patienten, die nicht mit Docetaxel vorbehandelt waren (Chemotherapie-naive Patienten) , verlängerte Abirateronacetat das Gesamtüberleben um 4,4 Monate (COU-AA-302-Studie).</p> <p>Bei Patienten, die mit Docetaxel vorbehandelt wurden, zeigte Enzalutamid im Vergleich zu Placebo einen Vorteil im Gesamtüberleben von 4,8 Monaten (AFFIRM-Studie); bei Chemotherapie-naiven Patienten lag der Vorteil bei vier Monaten (PREVAIL-Studie).</p> <p>Für Radium 223 konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens gegenüber der Applikation von Placebo mit 14 versus 11,2 Monaten gezeigt werden.</p> <p>Damit ergibt sich aus Sicht der behandelnden Ärzte und Experten in Deutschland und Europa eine klare Indikation zur Therapie mit Radium 223 bei Patienten mit ossärer Metastasierung. Die jeweilige Vergleichstherapie ist aber trotz der Zulassungsänderung der EMA in der Drittlinie nicht Best Supportive Care sondern eine aktive Therapie mit den Wirkstoffen Abirateron, Enzalutamid, Docetaxel oder Cabazitaxel (je nach Vortherapie in der ersten und zweiten Linie im Stadium des mCRPC)</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die jeweilige Vergleichstherapie für Radium 223 ist auch in der 3. Linie beim mCRPC nicht Best Supportive Care.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ergibt sich aus Sicht der behandelnden Ärzte und Experten in Deutschland und Europa eine klare Indikation zur Therapie mit Radium 223 bei Patienten mit ossärer Metastasierung. Die jeweilige Vergleichstherapie ist trotz der Zulassungsänderung der EMA in der eine aktive Therapie mit den Wirkstoffen Abirateron, Enzalutamid, Docetaxel oder Cabazitaxel (je nach Vortherapie in der ersten und zweiten Linie im Stadium des mCRPC)</p>	<p>Die Evidenz für Patienten, welche bereits zwei vorherige systemische Therapien zur Behandlung des mCRPC erhalten haben, ist insgesamt sehr limitiert. In vorliegenden, aktuellen Leitlinien wird ausschließlich in einer Leitlinie¹ auf eine mögliche weitere auf die zweite folgende Therapielinie abgestellt. In dieser wird die Auswahl der Therapieoption bestimmt auf Basis der bereits zuvor angewendeten Arzneistoffe. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hoben medizinische Fachgesellschaften und Experten deutlich den klinischen Stellenwert einer aktiven systemischen Therapie innerhalb der 3. Therapielinie hervor, welche auch durch die Zulassung neuer zielgerichteter Therapieoptionen innerhalb der letzten Jahre ermöglicht wird. Die Auswahl der angewendeten Therapieoption orientiert sich dabei am Erfolg sowie der Verträglichkeit der jeweiligen Vortherapien. Somit wird für Patienten mit 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, eine patientenindividuelle Therapie</p>

¹ Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Prostate cancer; Version 6 [online]. 03.2015. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Peter Hammerer, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Patienten, für die laut Anwendungsgebiet keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist, kommt per Definition nur Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aus den Leitlinien geht eine starke Empfehlung hinsichtlich einer adäquaten symptomatischen Therapie, beispielsweise von Knochenmetastasen, vor. Somit wird BSC, d.h. insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	05.08.2019
Stellungnahme zu	Radium-223-dichlorid (Xofigo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Radium-223-dichlorid (Xofigo®) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht. Die Nutzenbewertung wurde auf Veranlassung des G-BA aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt.</p> <p>Radium-223-dichlorid wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (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. Die erneute Bewertung für den Wirkstoff wurde vom G-BA am 1. November 2018 aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst, da ein Beschluss der EU-Kommission vom 28. September 2018 zu einer Einschränkung des Anwendungsgebiets führte. Zurückliegend hatte der G-BA mit Beschluss vom 19. Juni 2014 dem Wirkstoff einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen attestiert. Für die erneute Bewertung hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an und begründet dies damit, dass im Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Der Hersteller legte vielfältige Daten vor und</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zog nach Aussagen des IQWiG eine retrospektive Datenanalyse aus der Datenbank Flatiron Health sowie Daten aus den einarmigen Studien des Wirkstoffs heran. Zudem wurde vom Hersteller der RCT berücksichtigt worden, auf dem die erste Zulassung basierte. Diese Daten wurden vom IQWiG als ungeeignet abgelehnt. Nach Einschätzung des IQWiG seien auf Basis der retrospektiven Datenanalyse keine Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Zudem seien die Studienergebnisse des vorgelegten RCT unter den Bedingungen der damaligen Therapiesituation nicht auf die heutige Therapiesituation übertragbar.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für das gesamte bewertete Anwendungsgebiet Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden) fest.</p> <p>Diese Festlegung weicht von im Dossier benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Ausgehend vom Wortlaut des Anwendungsgebietes, von der Versorgungssituation in Deutschland sowie den identifizierten Leitlinien und Publikationen leitet der Hersteller zwei Teilpopulationen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten „bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet“ mit einer patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der beiden vorangegangenen Therapielinien (dies beinhaltet die systemischen Therapien Abirateronacetat, Cabazitaxel, 	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapeutika: Strontium-89, Samarium-153 • Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation: Zoledronsäure, Ibandronsäure, Clodronsäure, Denosumab • Endokrine Wirkstoffe: Enzalutamid, Abirateronacetat <p>Weitere endokrine Wirkstoffe, deren Zulassung nicht explizit die kastrationsresistente bzw. hormonrefraktäre Situation umfasst, sind nicht berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytostatika: Docetaxel, Cabazitaxel, Mitoxantron, Estramustin • Glucocorticoide: Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Docetaxel und Enzalutamid) als zVT;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten „für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist“ mit Best Supportive Care als zVT. <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>zu 2. Eine Strahlentherapie kommt als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung des Prostatakarzinoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Abirateronacetat – Beschluss vom 29. März 2012 – Abirateronacetat – Beschluss vom 4. Juli 2013 – Radium-223-dichlorid – Beschluss vom 19. Juni 2014 – Enzalutamid – Beschluss vom 20. Februar 2014 – Enzalutamid – Beschluss vom 18. Juni 2015 – Cabazitaxel – Beschluss vom 29. März 2012 <p>Beschlüsse über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Protonentherapie beim Prostatakarzinom <p>zu 4. Die Evidenz für Patienten, welche bereits zwei vorherige systemische Therapien zur Behandlung des mCRPC erhalten haben, ist insgesamt sehr limitiert. In vorliegenden, aktuellen Leitlinien wird ausschließlich in einer Leitlinie¹ auf eine mögliche weitere auf die zweite folgende Therapielinie abgestellt. In dieser wird die Auswahl der Therapieoption bestimmt auf Basis der bereits zuvor angewendeten Arzneistoffe. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hoben medizinische</p>

¹ Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Prostate cancer; Version 6 [online]. 03.2015. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachgesellschaften und Experten deutlich den klinischen Stellenwert einer aktiven systemischen Therapie innerhalb der 3. Therapielinie hervor, welche auch durch die Zulassung neuer zielgerichteter Therapieoptionen innerhalb der letzten Jahre ermöglicht wird. Die Auswahl der angewendeten Therapieoption orientiert sich dabei am Erfolg sowie der Verträglichkeit der jeweiligen Vortherapien. Somit wird für Patienten mit 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, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für Patienten, für die laut Anwendungsgebiet keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist, kommt per Definition nur Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Aus den Leitlinien geht eine starke Empfehlung hinsichtlich einer adäquaten symptomatischen Therapie, beispielsweise von Knochenmetastasen, vor. Somit wird BSC, d.h. insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.

Datum	01. August 2019
Stellungnahme zu	Ra-223-dichlorid
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aktuell wird die Therapie mittels Radium-223-dichlorid (Xofigo®) bei Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne Vorhandensein von viszeralen Metastasen nach mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien bei metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) durchgeführt.</p> <p>Entsprechend der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien stehen folgende Pharmaka in der Behandlung des mCRPC zur Verfügung: Docetaxel, Cabazitaxel, Abirateron, Enzalutamid sowie Sipuleucel-T (nicht in Deutschland verfügbar).</p> <p>Darüber hinaus stehen weitere neue Pharmaka kurz vor der Zulassung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In den Ausführungen des IQWiG wird für alle Patienten im Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie, also BSC, zugrunde gelegt.</p> <p>Der pU unterteilt das Anwendungsgebiet jedoch in zwei Patientengruppen:</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH)-Analoga) fortschreitet(2) Patienten, für die keine andere verfügbare Therapie zur Behandlung des mCRPC geeignet ist <p>Während in der Patientengruppe (2) BSC nach Auffassung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, so vertritt die DGN bezüglich der Patientengruppe (1) eine andere Auffassung und ist der Meinung, dass BSC nicht die alleinige Vergleichstherapie darstellt. Bei der</p>	<p>Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden)</p>

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientengruppe (1) „Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH)-Analoga) fortschreitet“ sind nach DGN Auffassung im Vergleich zu Radium-223-dichlorid (Xofigo®) systemische Therapien (Abirateron, Enzalutamid, Carbazitaxel) als zweckmäßige Vergleichstherapien zu betrachten.</p>	
<p>Zusammenfassend vertritt die DGN die Auffassung, dass für Radium-223-dichlorid (Xofigo®) in der Patientengruppe (1) - „Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH)-Analoga) fortschreitet“ - im Vergleich zu Radium-223-dichlorid (Xofigo®) systemische Therapien (Abirateron, Enzalutamid, Carbazitaxel) als zweckmäßige Vergleichstherapien zu betrachten sind.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>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</u></p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist</u></p> <p>Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden)</p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p>

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Radium-223-dichlorid als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen 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, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, ist</p> <ul style="list-style-type: none">- Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden) <p>Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des im vorliegenden Verfahren in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts einer weiteren aktiven, systemischen Therapie nach zwei vorherigen Therapielinien.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGN

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

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der DGHO, DGU

Datum	5. August 2019
Stellungnahme zu	Radium-223, Xofigo®
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGU</i>

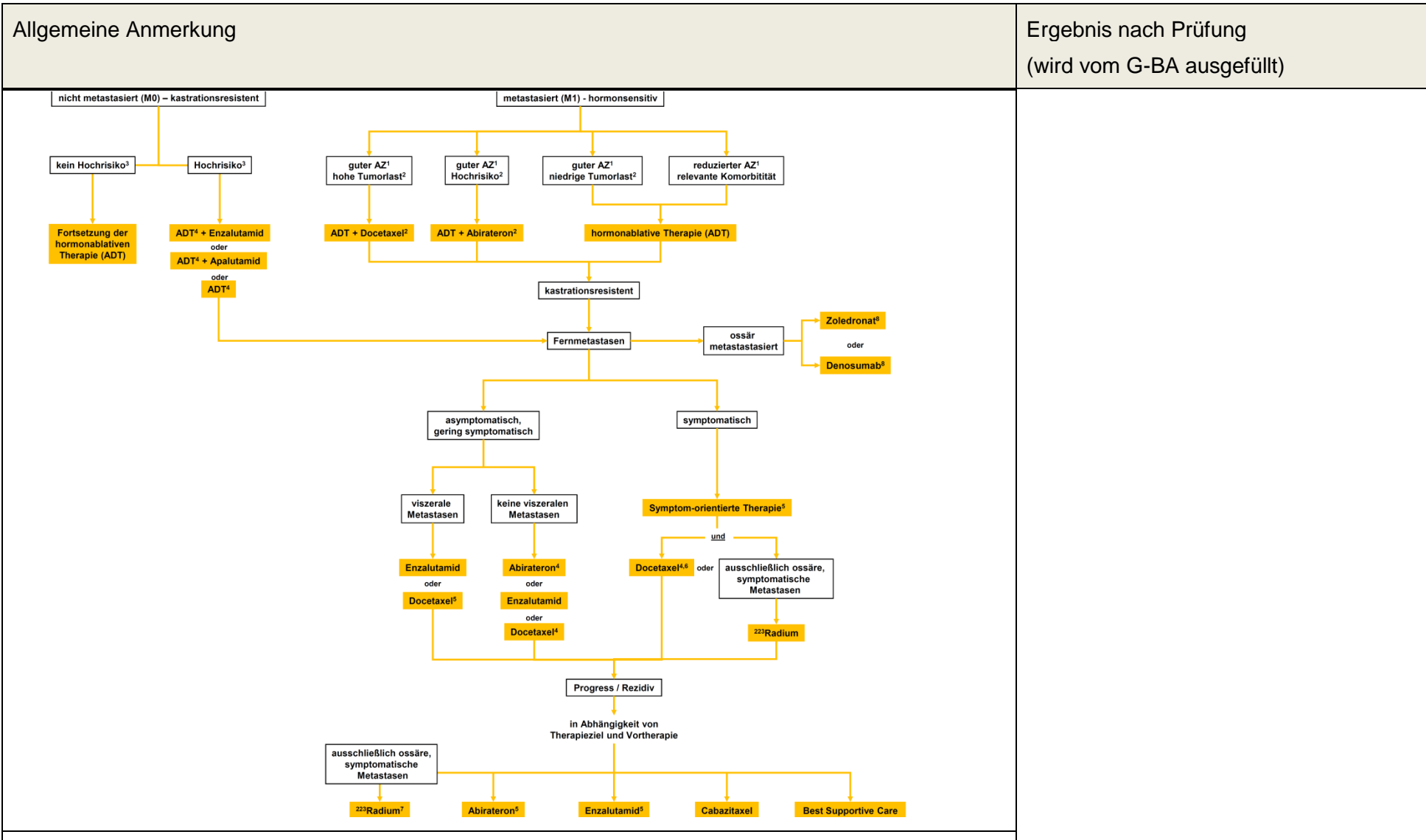
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Radium-223 bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom wird durchgeführt, nachdem die EMA im Juli 2018 eine Einschränkung der Zulassung von Xofigo® vorgenommen hat. Die aktuelle Zulassung beschränkt den Einsatz von Radium-223 auf Patienten, die mindestens zwei Vortherapien für die metastasierte Erkrankung erhalten haben oder die keine andere Therapie erhalten können. Der Einsatz von Radium-223 ist weiterhin begrenzt auf Patienten ohne viszerale Metastasen. Radium-223 soll nicht zusammen mit Abirateron und Prednison/Prednisolon gegeben werden, und sollte nicht mit anderer systemischer Therapie kombiniert werden mit Ausnahme von androgensuppressiver Medikation.</p> <p>Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Der pharmazeutische Unternehmer schlägt zwei Subpopulationen vor. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="3">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Subpopulation</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">Best Supportive Care</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td rowspan="2">nicht belegt</td> <td rowspan="2">-</td> </tr> <tr> <td>andere systemische Therapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>					G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Best Supportive Care	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-	andere systemische Therapie	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																									
Subpopulationen	ZVT	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
-	Best Supportive Care	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-																								
		andere systemische Therapie	nicht belegt	-																										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Subpopulationen entsprechen der Behandlungsrealität. • Die Einschränkung der Indikation von Radium-223 auf eine „Last-Line-Therapie“ ist nicht klar durch die Daten der Studie ERA-223 begründet. In der Behandlungsrealität wägen wir nach einer Zweitlinientherapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom ab zwischen <ul style="list-style-type: none"> ○ potenziell lebensverlängernden Arzneimitteln wie Enzalutamid, Cabazitaxel oder Radium-223 ○ Best Supportive Care (oder Radium-223) • Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Radium-223 versus BSC bei Patienten mit mindestens zwei Vortherapien beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom liegen nicht vor. • Radium-223 wird gut toleriert, die Rate von Zweitneoplasien ist nicht erhöht. <p>Die systemische Gabe von Radium-223 ist ein fester Bestandteil der Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen, ossären Metastasen. Ziele sind Symptomlinderung, Verzögerung der Krankheitsprogression und Verlängerung der Überlebenszeit. In dieser Zielsetzung ist Radium-223 keine „Last-Line“-Therapie.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten kann die Wirksamkeit von Radium-223 in der eingeschränkten Indikation nicht quantifiziert werden.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, jährlich werden etwa 60.000 Neuerkrankungsfälle</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiectomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden. Als maximale Androgendeprivation / Androgenblockade wird die Kombination der hormonablativen Therapie mit einem Antiandrogen (Bicalutamid, Flutamid) bezeichnet.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie des metastasierten (M1) und des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten und des metastasierten Prostatakarzinoms (M1)</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ ECOG 0-1, in die Studien zu Abirateron wurden auch Patienten im Status ECOG 2 aufgenommen; der Anteil von Patienten <70 Jahren war in den Studien zu Docetaxel und Abirateron vergleichsweise niedrig, als relevante Komorbidität gelten weitere Erkrankungen, die die Lebenserwartung signifikant verkürzen;</p> <p>² hohe Tumorlast bei Docetaxel: viszerale Metastasen <u>oder</u> ≥ 4 Knochenmetastasen mit ≥ 1 Knochenmetastase außerhalb von Becken und Wirbelsäule; Hochrisikoprofil bei Abirateron: Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei Risikofaktoren: Gleason-Score von ≥ 8, mindestens 3 Läsionen in der Knochenszintigraphie; Vorliegen von messbaren viszeralen Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall)</p> <p>³ Hochrisiko beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate;</p> <p>⁴ die Wirksamkeit nach Einsatz dieses Arzneimittels in einer früheren Therapielinie ist nicht gesichert</p> <p>⁵ dazu gehören u. a. optimale Schmerztherapie und ggf. lokale Therapiemaßnahmen</p> <p>⁶ symptomatisch: in die Studien zur Wirksamkeit von Docetaxel wurden auch Patienten mit einem PSA Anstieg in drei konsekutiven Messungen aufgenommen</p> <p>⁷ wenn der Patient für andere Therapien nicht geeignet ist</p> <p>⁸ die Therapie erfolgt additiv zu anderen antineoplastischen Therapieverfahren</p> <p>Zwischen 2012 und 2014 waren 5 neue Arzneimittel für die systemische Zweitlinientherapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen worden (in alphabetischer Reihenfolge): Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid, Radium-223 und Sipuleucel-T. Inzwischen hat sich die Therapie weiter entwickelt: Abirateron ist auch für die Therapie des hormonnaiven und für die frühe Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen, Enzalutamid ebenfalls für die frühe Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinom, Sipuleucel-T wurde in der EU vom Markt genommen und ist nur noch in den USA verfügbar. Dadurch hat sich der Therapiealgorithmus verschoben, siehe Abbildung 1.</p> <p>Darüberhinaus werden Kombinationstherapien evaluiert. Relevant für die erneute Nutzenbewertung von Radium-223 ist die Studie ERA-223 [4]. In dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten,</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Placebo-kontrollierten Studie wurde die Kombination Abirateron + Radium-223 versus Abirateron bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom getestet. Eingeschlossen wurden asymptomatische oder gering symptomatische Patienten, die vorher keine Chemotherapie erhalten hatten. Alle Patienten erhielten zusätzlich Prednison oder Prednisolon. Die Studie wurde vorzeitig entblindet nach Hinweisen auf eine erhöhte Todesfall- und Frakturnrate im Radium-223-Arm. In der publizierten Auswertung war das mediane symptomatische, skelettale, ereignisfreie Überleben kürzer im Radium-223- als im Placebo-Arm (22,6 vs 26,0 Monate, $p=0,2636$). Die Frakturnrate war mit 29% im Radium-223-Arm mehr als doppelt so hoch als im Placebo-Arm mit 11%. Allerdings zeigt die differenzierte Auswertung auch, dass die Frakturnrate zwar höher lag, die typischen Komplikationen eines ossär metastasierten CRPC (spinale Kompression, pathologische Fraktur) deutlich seltener waren. Auch der fehlende Einsatz osteoprotektiver Substanzen hat zu diesen Unterschieden beigetragen. Die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle war nicht unterschiedlich.</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde die Zulassung von Radium-223 im Juli 2018 durch die EMA auf den Einsatz bei Patienten beschränkt, die mindestens zwei Vortherapien für die metastasierte Erkrankung erhalten haben oder die keine andere Therapie erhalten können. Radium-223 soll nicht zusammen mit Abirateron und Prednison/Prednisolon gegeben werden, und sollte nicht mit anderer systemischer Therapie kombiniert werden mit Ausnahme von androgensuppressiver Medikation. Der Einsatz von Radium-223 bleibt weiterhin begrenzt auf Patienten ohne viszerale Metastasen.</p> <p>Nach unserer Einschätzung kann die Indikationseinschränkung in der Monotherapie aus den ERA-223 Daten nicht abgelesen werden.</p> <p>Daten randomisierter Studien zum Einsatz von Radium-223 in der neuen Indikation liegen nicht vor.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Radium-223</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht der Intention der EMA/EU in der eingeschränkten Zulassung.</p> <p>Das entspricht nicht der Behandlungsrealität. In der Zweitlinientherapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms wägen wir auch die Gabe potenziell lebensverlängernder Arzneimittel wie Enzalutamid oder Cabazitaxel gegen Radium-223 ab [2, 3, 5].</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>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</u> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien und unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist</u></p> <p>Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden)</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Radium-223-dichlorid als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen 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, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, ist</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und/oder Radionukliden) <p>Die Änderung erfolgt unter Berücksichtigung des im vorliegenden Verfahren in den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten vorgebrachten Stellenwerts einer weiteren aktiven, systemischen Therapie nach zwei vorherigen Therapielinien.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der ersten frühen Nutzenbewertung war ALSYMPCA, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 921 Patienten [6]. Die Patienten waren 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert worden. Die Einschlusskriterien entsprechen nicht mehr der aktuellen Zulassung von Radium-223.</p> <p>Für die jetzige Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus zwei einarmigen Studien und aus einem Register vor:</p> <table border="0" data-bbox="353 979 1160 1385"> <tr> <td style="padding-right: 20px;">PARABO</td> <td>seit 2015 laufende einarmige Kohortenstudie in Deutschland, primärer Endpunkt ist das Schmerzansprechen; im Dossier des pU sind 63 Patienten ausgewertet.</td> </tr> <tr> <td>REASSURE</td> <td>internationale, einarmige Beobachtungsstudie zur Erfassung der Inzidenz sekundärer Primärtumore sowie von unerwünschten Ereignissen einschl. Knochenmarkssuppression; im Dossier des pU sind 557 Patienten ausgewertet.</td> </tr> </table>	PARABO	seit 2015 laufende einarmige Kohortenstudie in Deutschland, primärer Endpunkt ist das Schmerzansprechen; im Dossier des pU sind 63 Patienten ausgewertet.	REASSURE	internationale, einarmige Beobachtungsstudie zur Erfassung der Inzidenz sekundärer Primärtumore sowie von unerwünschten Ereignissen einschl. Knochenmarkssuppression; im Dossier des pU sind 557 Patienten ausgewertet.	<p>Zu Patientengruppe a)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte eine retrospektive vergleichende Datenanalyse der Flatiron Health Datenbank sowie Daten der 1-armigen Studien PARABO und REASSURE sowie der Zulassungsstudie ALSYMPCA dar. Es liegen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, vor.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Zu Patientengruppe b)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie ALSYMPCA dar, in welcher Radium-223-dichlorid + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Diese lag bereits der ersten Nutzenbewertung zugrunde.</p> <p>Durch die Verfügbarkeit neuer Arzneistoffe zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat sich die Therapiesituation grundlegend verändert. Folglich ständen den in der ALSYMPCA-Studie eingeschlossenen Patienten heute weitere Therapieoptionen in der Vortherapie zur Verfügung. Somit sind die Ergebnisse der ALSYMPCA-Studie nicht auf die heutige, stark veränderte Therapiesituation übertragbar.</p>
PARABO	seit 2015 laufende einarmige Kohortenstudie in Deutschland, primärer Endpunkt ist das Schmerzansprechen; im Dossier des pU sind 63 Patienten ausgewertet.					
REASSURE	internationale, einarmige Beobachtungsstudie zur Erfassung der Inzidenz sekundärer Primärtumore sowie von unerwünschten Ereignissen einschl. Knochenmarkssuppression; im Dossier des pU sind 557 Patienten ausgewertet.					

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FLATIRON retrospektive, vergleichende Datenanalyse der Registerstudie FLATIRON auf Basis der geschlossenen Längsschnittdatenbank <i>Flatiron Health</i>; im Dossier des pU sind 381 Patienten für die Gesamtüberlebenszeit ausgewertet, davon 33 Patienten mit Radium-223-Therapie.</p>	<p>Auf Basis der vorgelegten Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Sie war primärer Studienpunkt von ALSYMPCA, hier lag die mediane Überlebenszeit bei 14,0 Monaten, signifikant länger als im Kontrollarm (HR 0,70; Median 2,8 Monate).</p> <p>Bei Gabe von Radium-223 ab der Drittlinientherapie war der Median der Überlebenszeit in PARABO, REASSURE und FLATIRON sehr ähnlich und lag zwischen 10,9 – 11,1 Monaten.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.2</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Progressionsfreies Überleben und Remissionsrate wurden in den einarmigen Studien und in dem Register nicht systematisch erfasst.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.2</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>In PARABO wurden Schmerzintensität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Dabei zeigt sich ein Rückgang der Schmerzintensität.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.2</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Bei den Nebenwirkungen beziehen wir uns auf die Langzeitauswertung der randomisierten Studie ALSYMPCA, in der Radium-223 gegenüber Placebo verglichen wurde [7]. Die Daten des pU aus den einarmigen Studien und aus dem Register sind schwer zu interpretieren, da individuelle Angaben über die Fortführung der antihormonellen Therapie fehlen. Diese hat wesentlichen Einfluss auf die Nebenwirkungsrate, auch auf die Lebensqualität.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.2</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag unter Radium-223 bei 58% vs 65% im Placebo-Arm. Nur Thrombozytopenien traten mit 7% häufiger als unter Radium-223 auf. Bei einem Patienten wurde eine aplastische Anämie diagnostiziert. Sekundäre AML oder MDS traten nicht auf.</p> <p>Die Rate pathologischer Frakturen war nicht erhöht. Sekundäre AML oder MDS traten nicht auf.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist kurz. Er fokussiert auf das Fehlen randomisierter Studien und akzeptiert die Daten aus den einarmigen Studien und aus dem Register nicht.</p> <p>Der Bericht wurde ohne externe Sachverständige erstellt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Radium-223 ist ein wirksames Arzneimittel zur systemischen Therapie von Knochenmetastasen. Es führte in der 2014 publizierten Zulassungsstudie gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten ossärer Komplikationen. Radium-223 wird</p>	Siehe Kommentierung zu 4.2

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gut toleriert.</p> <p>Die systemische Therapie des Prostatakarzinoms hat seit der Zulassung von Radium-223 weiter gewandelt. Wirksame Arzneimittel wie Abirateron, Docetaxel und Enzalutamid werden in früheren Therapiephasen eingesetzt. Das kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln in späteren Therapiephasen beeinflussen, siehe Legende zu Abbildung 1.</p> <p>Zur Beurteilung von Wirksamkeit, Sicherheit und Zusatznutzen müssten neue Studien in dem neuen therapeutischen Umfeld durchgeführt werden. Diese Situation ist nicht singulär für das kastrationsresistente Prostatakarzinom, sondern trifft auf viele onkologische Erkrankungen mit rascher Erweiterung der Therapieoptionen zu.</p> <p>Besonders schwierig ist die Situation für Radium-223, nachdem in der Kombination mit Abirateron nicht nur kein Vorteil in der Wirksamkeit, sondern eine erhöhte Komplikationsrate mit einer hohen Frakturrate gezeigt hat. Diese Komplikation ist relevant, aber auf dem Boden neuester Daten anders zu bewerten. In der Studie EORTC1333/PEACE III zum Wert der Kombination Enzalutamid + Radium-223 versus Enzalutamid wurde ebenfalls ein erhöhtes Frakturrisiko von 33% in der Kombination beobachtet. Die obligate</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gabe von Bisphosphonaten spätestens aber der 6. Woche hat dieses Risiko fast vollständig aufgehoben [8].</p> <p>Der klinische Eindruck ist, dass die gezielte, systemische Therapie ossärer Metastasen mit Radium-223 weiterhin ein wertvoller Bestandteil beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist. In der Indikation nach zwei Vortherapien halten wir lebensverlängernde Medikamente wie Enzalutamid und Cabazitaxel für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Der Effekt von Radium-223 kann in der jetzigen Therapiesituation und mit den vorliegenden Daten nicht belegt und nicht quantifiziert werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_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. Smith M, Parker C, Saad F et al.; Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:408-419, 3029. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30860-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30860-X)
5. 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](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002)
6. Parker C, Nilsson D, Heinrich SI et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369(3):213-23. DOI: [10.1056/NEJMoa1213755](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755)
7. Parker CC, Coleman RE, Sartor O et al.: Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. Eur Urol 73 :427-435, 2018. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.021>
8. [Tombal BF, Lortet Y, Saad F et al.:](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.37.15.15) Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 versus enzalutamide alone: An interim safety analysis. [ASCO 2019, Abstract 5007. <https://meetinglibrary.asco.org/record/172905/abstract>](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.37.15.15)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Radium-223-dichlorid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. August 2019
von 12:11 Uhr bis 12:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dintsios

Frau Dr. Gabriel

Herr Meinhardt

Herr Dr. Wagner

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Bockisch

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Hammerer

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Kumpf

Beginn der Anhörung: 12:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung zu Radium-223-dichlorid begrüßen. Es geht um eine erneute Nutzenbewertung, nach Anwendungsgebietseinschränkung gemäß § 13 unserer Verfahrensordnung. Ich möchte mich bei Ihnen zunächst entschuldigen, erstens dafür, dass wir ein bisschen verspätet sind, aber zweitens dafür, dass wir ein kleines technisches Problem bei der Protokollierung haben. Das wird sich vielleicht auch bei der jetzigen Anhörung ein bisschen auswirken: Sie wissen ja, wir fertigen ein Wortprotokoll an und nehmen dazu die Diskussion auf. Es gibt ein wenig Probleme mit der Aufnahme von einzelnen Mikrofonen, und wir müssen zum Teil bei dieser Anhörung regelmäßig umstöpseln. Das heißt, wir verlieren unter Umständen jeweils fünf Sekunden. Das müssen wir irgendwie zusammen einspielen. Die momentan bestehenden technischen Probleme konnten nicht auf die Schnelle gelöst werden. Sie müssen uns das bitte nachsehen.

Zu dieser Anhörung ist eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, und zwar erstens vom pharmazeutischen Unternehmer Bayer Vital, zweitens von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der DGHO, und von der DGU, von der Deutschen Gesellschaft für Urologie, drittens von der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der deutschen Krebsgesellschaft, viertens von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der DGN, fünftens von Medac und sechstens vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Meine Damen und Herren, es hat sich eine ganze Reihe von Teilnehmern angemeldet. Für das Protokoll muss ich die Anwesenheit feststellen. Von Bayer Vital sind Herr Dr. Dintsios, Frau Dr. Gabriel, Herr Meinhardt und Herr Dr. Wagner da – jawohl. Weiter sind von der DGHO Herr Professor Wörmann, Herr Professor Bockisch von der DGN und Herr Professor Hammerer von der DGU anwesend – jawohl. Ferner ist von der Medac wie eben schon Herr Dr. Johannes da, ebenso Herr Dr. Rasch und Herr Kumpf vom vfa. – Habe ich irgendjemanden vergessen? – Das ist nicht der Fall. Dann ist die Teilnahme festgestellt.

Wie immer habe ich die herzliche Bitte, da wir, wie gesagt, ein Wortprotokoll aufnehmen, dass Sie jeweils Ihren Namen sagen und Ihre Institution benennen, damit die Protokollantin es hinterher zuordnen kann.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, habe ich an diesem Punkt eine Frage: Ist eine Studie geplant, in der Patienten, die dem neuen Anwendungsgebiet entsprechen, eingeschlossen sind?

An die Kliniker habe ich ebenfalls zwei Fragen. Erstens: In Ihren Stellungnahmen haben Sie sich deutlich für eine aktive Therapie mit Abirateron, Enzalutamid und Cabazitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten nach zwei vorherigen systemischen Therapien ausgesprochen. Allerdings finden sich in der aktuellen Leitlinie, auch der deutschen S3-Leitlinie aus 2018, diese Empfehlungen nicht wieder. Wir würden es sehr begrüßen, wenn Sie uns das erläutern könnten. Zweitens: In welcher Therapiesituation wird Radium-223-dichlorid in der klinischen Praxis eingesetzt? – Das sind die beiden Fragen, die ich auch noch diskutiert haben möchte.

Bevor wir das aber tun, gebe ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zu seiner Stellungnahme. Wer macht das von Ihnen? – Frau Dr. Gabriel, dann haben Sie das Wort. Bitte schön.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass Sie die Zeit hierfür gefunden haben. Ich möchte Ihnen kurz das Bayer-Team vorstellen. Links von mir sitzt Herr Dr. Volker Wagner von der globalen Abteilung als Leiter der klinischen Entwicklung vom Bayer Vital-Team, aus der Market Access-Abteilung haben wir links Herrn Michael Meinhardt sowie Herrn Markos Dintsios, und mein Name ist Anja Gabriel.

Zunächst möchte ich den Hintergrund für den heutigen Fall etwas näher erläutern. Im September 2018 wurde infolge des Beschlusses der Europäischen Kommission das Anwendungsgebiet von Radium-223 mit Handelsnamen Xofigo in Monotherapie aufgrund von Sicherheitshinweisen in der Kombinationstherapie mit Abirateronacetat abgeändert, was im Wesentlichen zu einer Einschränkung der Zielpopulation im Vergleich zur ursprünglichen Indikation mit Zulassung von 2013 führte. Diese Kombinationsstudie, ERA-223, war ursprünglich als Phase-III-Studie aufgesetzt worden, um eine Zulassungserweiterung in einem neuen Anwendungsgebiet zu erreichen. Das neue Anwendungsgebiet hätte „zur Behandlung von asymptomatischen oder leicht symptomatischen chemotherapienaiven mCRPC-Patienten in Kombination mit Abirateronacetat“ sein sollen. Bei der in dieser Studie untersuchten Population handelte es sich also um eine völlig andere als diejenige, die durch damals bestehende oder auch die heutige Zulassung definiert wird.

Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie hat die EMA dann gleich zweimal sozusagen einen Analogieschluss vorgenommen. Zum Ersten wurden, obwohl die ERA-223 ausschließlich eine Kombinationstherapie untersuchte, Rückschlüsse auf die Monotherapie gezogen und wurde die Zulassung im Wesentlichen auf spätere Therapielinien beschränkt. Zum Zweiten aber erachtet die EMA den robusten Überlebensvorteil, wie er in der Pivotalstudie ALSYMPCA gezeigt wurde, als nicht außer Kraft gesetzt und augenscheinlich auch in späteren Therapielinien bzw. der neuen Indikation gültig. Die entsprechenden Ergebnisse werden nach wie vor in Sektion 5.1 der Fachinformation aufgeführt. Andere Zulassungsbehörden, beispielsweise in den USA, der Schweiz, Kanada, Australien und Japan, haben lediglich die entsprechenden Kapitel der Fachinformation zu Warnhinweisen und Kontraindikationen von Xofigo angepasst, das Anwendungsgebiet an und für sich allerdings belassen und nicht eingeschränkt. Es ist, wie es ist.

Wie ist diese angepasste europäische Indikation nun zu verstehen? Lassen Sie mich noch einmal vorlesen. Das Zulassungsgebiet lautet folgendermaßen:

Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen 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 fortschreitet - Komma - oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

Die EMA sieht also zwei Teilpopulationen im Anwendungsgebiet von Xofigo. Wir sind auch bei unserer Betrachtung von einer grundsätzlichen Frage ausgegangen, natürlich immer vorausgesetzt, dass es sich um einen Patienten mit mCRPC handelt, Knochenmetastasen

ohne viszerale Metastasen: Gibt es im Falle eines Progresses eine weitere systemische Therapie, die für diesen Patienten geeignet ist, oder gibt es sie nicht? Diese Frage gilt prinzipiell unabhängig von der Therapielinie, aber auch noch nach zwei vorausgegangenen. Die Patienten, für die es eine systemische Therapie gibt, gehören dann zur ersten Teilpopulation. Nach Ausschluss aller möglichen Optionen bleiben dann diejenigen Patienten übrig, für die es bedauerlicherweise keine andere geeignete systemische Therapie gibt. Nur in diesem Fall bleibt die Behandlung auf Best Supportive Care, BSC, beschränkt, und nur in diesem Fall gehört der betreffende Patient zur zweiten Teilpopulation.

Aus dieser Definition der Teilpopulationen leitet sich im Nachgang auch die Bestimmung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Das IQWiG nimmt in seiner Dossierbewertung keine Unterteilung der Population vor und kommt zu dem Schluss, dass für alle Patienten im neuen Indikationsgebiet ausschließlich BSC die angemessene zVT sei.

Unsere Erfahrungen im Markt und das Feedback klinischer Experten zeigen ein anderes Bild. Wir sehen uns ausdrücklich darin bestärkt, dass bei Patienten der ersten Teilpopulation nach der zweiten Linie sehr wohl systemische Therapien mit dem Ziel der Lebensverlängerung angewendet werden können und sollen. Zum Einsatz kommen Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel. Die regelhafte Anwendung dieser Arzneimittel auch in der dritten Linie wird durch die jeweiligen Zulassungen abgedeckt, durch Versorgungsdaten bestätigt und in Leitlinien nahegelegt. Die Auswahl der jeweils bestgeeigneten Option erfolgt von Fall zu Fall in Abhängigkeit vom individuellen Zustand des Patienten und vor allen Dingen von der individuellen Vortherapie. Als zVT für die Teilpopulation der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, sehen wir daher eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes. Umgekehrt erhalten nur Patienten, für die keine andere systemische Therapie geeignet ist, ausschließlich BSC. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Teilpopulation sehen wir daher Best Supportive Care.

Welchen Zusatznutzen können wir nun ableiten? Die bereits geschilderten Umstände, die zur Einschränkung der Zulassung führten, haben leider auch zur Folge, dass bisher nur wenig Evidenz im neuen Anwendungsgebiet vorliegt bzw. seit September letzten Jahres generiert werden konnte. Es wurde die bestverfügbare Evidenz eingereicht. Da für die Population der mCRPC-Patienten, für die eine systemische Therapie in der dritten Linie und später infrage kommt, keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, wurden retrospektive Studien herangezogen. Eine retrospektive vergleichende Datenanalyse in einer geschlossenen Datenbank – das ist die Datenbank Flatiron – liefert Daten zum Gesamtüberleben von Patienten mit Radium-223 im Vergleich zu denjenigen mit anderen systemischen Therapien ab der dritten Linie. Dabei zeigt sich beispielsweise ein gegenüber anderen systemischen Therapien vergleichbares medianes Gesamtüberleben von 11,1 Monaten ab Behandlungsbeginn in der dritten Linie.

Die einarmigen Studien PARABO und REASSURE zeigen sehr ähnliche Werte von 10,9 bzw. 11,0 Monaten. Weitere Daten aus PARABO deuten auf eine günstige Beeinflussung der Schmerzsymptomatik sowie auf eine klinische Verbesserung der Lebensqualität hin. Die Ergebnisse aus PARABO und REASSURE zu Frakturen und Sicherheiten aus dem Versorgungsalltag sind mit denen aus der klinischen Studie ALSYMPCA vergleichbar und weisen auf ein unauffälliges Sicherheitsprofil von Xofigo in der Monotherapie hin. Somit sehen wir den Nutzen von Xofigo im Vergleich zu den anderen systemischen Therapien als vergleichbar, einen Zusatznutzen jedoch nicht belegbar.

In Bezug auf die BSC-Population, für die keine andere systemische Therapie geeignet ist, folgen wir der Logik der EMA. Der in der ALSYMPCA-Studie gezeigte signifikante Überlebensvorteil wird von der EMA auch nach Änderung der Zulassung nicht infrage gestellt. Ich möchte da aus einer Publikation zitieren:

Results of the ERA-223 did not invalidate the overall improvement in survival seen in the ALSYMPCA study a benefit that persists after adjusting for major confounding factors.

Also auch, nachdem für mehrere Faktoren adjustiert wurde, die hätten Einfluss nehmen können, blieb dieser Survival Benefit bestehen.

Insbesondere dieser Überlebensvorteil führte zum Zeitpunkt der Erstbewertung zu einem beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC. Aus Sicht von Bayer lassen sich die Ergebnisse aus der ALSYMPCA-Studie auf die neue Indikation und insbesondere die hier definierte BSC-Population übertragen; denn die ALSYMPCA-Studie umfasst die Patientenpopulation, für die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie keine andere systemische mCRPC-Therapie geeignet war.

Es sei noch einmal zusammengefasst: Die Gesamtpopulation im neuen Anwendungsgebiet umfasst alle Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, mCRPC, und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Bayer sieht hier zwei Teilpopulationen, definiert durch die Kernfrage: Gibt es eine weitere systemische Therapie für den betroffenen Patienten, die für diesen Patienten geeignet ist? Nur wenn nicht, nur dann, wenn alle weiteren Optionen ausgeschlossen wurden, wird dieser Patient ausschließlich mit Best Supportive Care versorgt, was daher auch als zVT verstanden wird.

Grundsätzlich und regelhaft aber werden Patienten, bei denen die Erkrankung fortschreitet, mit der geeigneten systemischen Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung behandelt, auch wenn sie zuvor schon mindestens zwei systemische Linien erhalten haben. Außer Xofigo stehen hierfür Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel zur Verfügung. Da die Auswahl von Fall zu Fall erfolgt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Teilpopulation eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes. – Ich bedanke mich an dieser Stelle.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für Ihre Stellungnahme. – Ich gucke mal ins Rund. – Ich hatte mit einer Frage an die Kliniker begonnen. Wer beantwortet das? Vielleicht kann Herr Professor Wörmann dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mein Vorschlag wäre, dass wir Ihre beiden Fragen zusammen beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zuerst die Frage zur S3-Leitlinie kurz aufnehmen, weil ich nicht sicher bin, ob ich sie richtig verstanden habe, oder, falls ich sie richtig verstanden habe, eine andere Meinung habe. Zum Fachlichen, wie man das Prostatakarzinom aktuell behandelt, wird sich Herr Professor Hammerer äußern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben in der S3-Leitlinie zur Zweitlinientherapie Stellung genommen, nicht zur Drittlinientherapie, weil es zu diesem Zeitpunkt keine Drittlinientherapie-Studien in der Sequenz gab, die wir haben wollten. In der Zweitlinientherapie – ich zitiere wörtlich; ich weiß es trotzdem gut, weil ich das mit formuliert habe – haben wir in alphabetischer Reihenfolge Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radionuklidtherapie mit Radium-223 aufgenommen, und dies mit einer „Soll“-Empfehlung. Wir haben also Empfehlungsgrad A ausgesprochen und eine 1 + beim Level of Evidence gegeben. Insofern weiß ich nicht, wo herkommt, dass wir das nicht empfohlen hätten. Also, wir hatten das gleichgesetzt.

Danach folgen drei „Kann“-Empfehlungen. Diese drei „Kann“-Empfehlungen betreffen die einzelnen Präparate. Da gibt es also eine solche Empfehlung zu Abirateron oder Enzalutamid oder eine „Kann“-Empfehlung zu Radium-223 und eine zu Cabazitaxel. Aber eigentlich haben wir die vier gleichgesetzt, mit höchstem Level of Evidence und Sollempfehlung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu bitte Frau Brück.

Frau Dr. Brück: Es geht jetzt nicht um die Zweitlinie in der Leitlinie, sondern explizit um die Drittlinie nach zwei Vortherapien. Wir wollten hier nicht die Zweitlinie, die sehr wohl in der S3-Leitlinie abgebildet ist, adressieren, sondern die Drittlinie, weil Sie in den Stellungnahmen explizit darauf eingegangen sind, dass Sie eine aktive Therapie als zVT sehen, wir das aber aus der S3-Leitlinie beispielsweise so nicht ersehen haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Klarstellung. Dann muss ich vielleicht kurz unser Vorgehen aus der Leitlinie erklären. Wir haben damals die Evidenz bis 2017 aufgearbeitet. Zu diesem Zeitpunkt gab es noch keine großen und schon gar keine randomisierten Studien, die nach zwei Vortherapien – Beispiel: Abirateron und Docetaxel – dann zum Beispiel für Cabazitaxel versus Enzalutamid oder versus Radium-223 randomisiert hätten. Deswegen gibt es in der S3-Leitlinie keine Empfehlung. In der Praxis setzen wir die Therapie inzwischen sequentiell ein. Konkret steht in dieser Situation ein Radium-223 dann für uns bei denjenigen an erster Stelle, die nur ossäre Metastasen haben. – Das würden Sie vielleicht ausführen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich leite die Klinik für Urologie und Uroonkologie in Braunschweig. Ich bin Pressesprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie und Leiter der Prostatagruppe. Wir waren bei vielen dieser neuen Zulassungsstudien beteiligt, beim Abirateron, beim Enzalutamid und auch bei der Chemotherapie. Prostatakarzinommetastasen stellen die häufigsten Metastasen dieser Patienten dar, verbunden mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Worum geht es bei den medikamentösen Therapien? Es geht darum, das Leben zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern. Wir haben Phase-III-Studien, die gezeigt haben, dass verschiedene Medikamente das Überleben im kastrationsresistenten Stadium bei Metastasen verbessern. Das war damals 2013 die Zulassung für das Radium-223, das

waren vorher die Zulassung für die Chemotherapie, die Zulassung für das Abirateron und die Zulassung für das Enzalutamid.

Wir diskutieren hier nicht die Labeländerung der EMA. In klinischer Hinsicht ist für uns das relevant, was Herr Wörmann eben gesagt hat, nämlich dass wir schauen, in welcher Sequenz wir bestimmte medikamentöse Therapien starten. Es gibt wenige, es gibt keine prospektiven Vergleichsstudien in einer Drittlinientherapie. Sie haben die Leitlinie angesprochen; ich möchte an dieser Stelle die amerikanische NCCN-Leitlinie vom April 2019 zitieren, in der ebenfalls in der Drittlinie das Radium aufgeführt ist.

Wenn Sie sagen, Sie hätten gerne eine Leitlinie, in der etwas zur Drittlinie steht, so ist dies in der NCCN-Leitlinie der Fall. Die deutsche S3-Leitlinie basiert nur auf publizierten randomisierten Studien, und wie gesagt, in der Drittlinie gibt es dazu nichts. Aber es geht ja darum, dass wir diese Patienten, die dann vor einem sitzen, optimal zu betreuen versuchen. Für Patienten, die eine isolierte ossäre Metastasierung haben, stellt die Therapie mit Radium einen erheblichen Nutzen dar, da das Radium aufgrund seiner spezifischen Wirkung direkt am Knochen angreift. Das ist der Grund, warum wir in der Klinik diese Substanz bei einer isolierten ossären Metastasierung einsetzen. Es ist von der Toxizität her relativ gut verträglich – das wissen wir von der ALSYMPCA-Studie –, und deshalb hat es bei uns einen ganz festen Stellenwert in dem Therapiealgorithmus. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gibt es eine Ergänzung? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Dazu habe ich gleich eine Rückfrage. Sie sprechen sich also dafür aus, dass bei Patienten mit isolierten ossären Metastasen Enzalutamid, Abirateron, Docetaxel oder Cabazitaxel in der Drittlinie eine adäquate Therapieoption wäre?

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Wenn ich Patienten behandle, die eine ossäre Metastasierung haben, so wäre für mich die ideale Therapie in Abhängigkeit von Komorbidität etc. die Behandlung mit einem Radionuklid. Wir müssen das ja immer auf den Patienten beziehen. Das Nebenwirkungsprofil von Radium-223 ist gut; deshalb stellt es eine mögliche Therapie dar. Wir haben andere Therapiealternativen, und es hängt eben davon ab, was vorher gegeben wurde. Danach richtet sich die sequentielle Therapie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Eine Ergänzung dazu, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Das Problem ist nur, dass wir natürlich für die Nutzenbewertung den Wirkstoff nicht selber als zVT bestimmen können. Da ist jetzt die Frage: Ist BSC hier im Prinzip die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie? Das heißt: Muss man hier im Anwendungsgebiet, wie der pU dies vorgeschlagen hat, zwei klar voneinander abgrenzbare Teilpopulationen definieren, oder ist das hier im Sinne einer Last Line-Indikation zu interpretieren?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt liegt so – ich mache es einmal ganz konkret –, dass bei einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom der Patient Docetaxel und dann Abirateron bekommen hat. Anschließend sind wir in der Drittlinientherapie. Nach Zulassung – wir schimpfen jetzt nicht über Sie, wir schimpfen jetzt über die Zulassung – steht darin, dass Radium-223 eben eingesetzt werden kann, wenn nichts anderes infrage kommt.

Nur konkret in der Situation haben wir dann zum Beispiel Cabazitaxel oder Ra-223 oder Enzalutamid zur Verfügung. So ist die klinische Situation.

Wenn er nur ossäre Metastasen hätte, dann wäre Ra-223 das am wenigsten nebenwirkungsbelastete Präparat. Enzalutamid ist auch gut verträglich; aber Sie haben eine Dauertherapie, und die Kassen haben damit deutlich mehr Kosten. Oder wir setzen Cabazitaxel ein; darüber haben wir hier ja diskutiert. Sie haben Cabazitaxel wegen der Neutropenierisiken sogar schlechter bewertet als Enzalutamid. Das heißt, klinisch haben wir dann eine Situation, dass wir drei Präparate hätten. Ganz formal nach der Zulassung haben wir jetzt ein Problem. Nur, wir müssen Ihnen schon deutlich sagen, wie unsere Situation häufig ist und wie wir es einschätzen würden. Dann ist Best Supportive Care nicht korrekt. Es ist für uns auch schwierig, so wie die Zulassung jetzt lautet, ihm Cabazitaxel geben zu müssen, weil es ja noch die Option gibt, Cabazitaxel zu geben. Wir haben deutlich mehr Toxizität, wir haben hohe Kosten und hätten eigentlich Ra-223 zur Verfügung. Das wollen wir Ihnen übermitteln. Ich weiß, dass Sie natürlich nicht für die Zulassung zuständig sind. Aber für uns ist es wirklich ein Problem, uns daran so eng zu halten. Es entspricht nicht der Realität und auch nicht dem, was wir den Patienten anbieten könnten. Ra-223 wäre deutlich besser verträglich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Noch eine Ergänzung, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Die neuen Substanzen, die wir hier auch nutzenbewertet haben, sind in der Therapiekaskade relativ weit nach vorne gerutscht. Das heißt, eigentlich müsste man davon ausgehen, dass die Patienten in der Drittlinie Enzalutamid oder Abirateron – wahrscheinlich Abirateron – schon bekommen haben. Angesichts dessen, dass ja auch in der Leitlinie auf mögliche Kreuzresistenzen abgestellt wird, stellt sich folgende Frage: Wie ist die Wirksamkeit zum Beispiel von Enzalutamid oder Abirateron, wenn faktisch der andere Wirkstoff schon vorher gegeben wurde und versagt hat?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Damit sprechen Sie einen ganz wichtigen Punkt an: Diese Kreuzresistenzen sind relevant. Wenn ein Patient zum Beispiel Abirateron hatte und anschließend einen Progress bekommen hat, dann wissen wir, dass Enzalutamid nicht mehr so gut wirkt, Abirateron ohnehin nicht mehr; das heißt, das fällt weg. Dann hätten wir noch die Chemotherapie bzw. Radium. Diese Kreuzresistenzen machen es ja so schwierig. Aus diesem Grunde sind wir natürlich auch dankbar, dass wir für den Patienten verschiedene Optionen zur Verfügung haben und sagen können: In Ihrer Situation gibt es ein Medikament, von dem wir wissen, dass es zu einer Überlebensverlängerung und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Noch eine Ergänzung? – Einmal noch Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich höre jetzt heraus, dass in Bezug auf Radium-223-dichlorid in der praktischen Versorgung eine gewisse Alternativlosigkeit besteht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, es gibt Alternativen. Deswegen sind wir ja ausnahmsweise in unserer Stellungnahme für eine Subgruppenbildung, was wir sonst verteufeln. Ich glaube, wir haben seit fünf Jahren keine Subgruppenbildung einer Pharmafirma mehr unterstützt, weil wir immer gedacht haben, das ist Rosinenpicking, und dann haben wir immer Probleme damit gehabt. Hier sehen wir, dass es ausnahmsweise der Realität unserer Behandlungsrealität deutlich näherkommt, und es stimmt eben nicht, dass es alternativlos ist. Wir haben hier zum Beispiel die Situation, dass wir einen Patienten haben, der Enzalutamid und Docetaxel bekommen hat und inzwischen fünf oder acht Jahre älter ist und bei dem wir in der Drittlinientherapie sind. Da ist Cabazitaxel für einen 75-Jährigen nicht die allerbeste aller möglichen Ideen. Aber wenn er auch noch ein Rheuma hat, ist eine Kortisontherapie obendrein mit Abirateron auch nicht die allerbeste aller möglichen Ideen. Es ist zwar nicht alternativlos, aber wir haben dann durchaus Diskussionen, und in der Tumorkonferenz wird genau das diskutiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Geier, bitte.

Frau Dr. Geier: Zu meinem Verständnis: Sie haben gesagt, Herr Professor Wörmann, dass bis 2017 keine Evidenz für die Drittlinie vorlag. Jetzt ist konkret die Frage: Gibt es irgendwelche Studien, auf die sich die Empfehlung gründet, die Sie gerade gegeben haben, in der Drittlinie würde man therapieren und den Patienten nicht mit BSC behandeln, oder ist diese Empfehlung rein aus dem klinischen Alltag entnommen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Studien, die für uns äußerst spannend sind, sind diejenigen, die Herr Professor Hammerer eben erwähnt hat, die Studie der Sequenz Abirateron versus Enzalutamid oder Enzalutamid versus Abirateron mit der Frage der Resistenzen; die danach kommenden Therapien sind bisher nicht in randomisierten Studien geprüft. Aber das ist Prostatakarzinom: Wir haben Patienten mit Metastasen, die zehn Jahre leben. Wir reden nicht über kleinzelliges Lungenkarzinom, bei dem nach sechs Monaten die Frage entschieden ist. Das heißt, wir brauchen auch mehr Zeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich gucke ins Rund. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pU, an Bayer. In Modul 4 stellen Sie auf die Ergebnisse der ursprünglichen Zulassungsstudie ab, und zwar auf die Daten, die uns im 2014er-Beschluss auch schon vorgelegt wurden. Da ist die Frage konkret: Wurde für die Studie ALSYMPCA seitdem noch ein weiterer Datenschnitt durchgeführt, oder waren die 2014er-Daten die finalen Daten für diese Studie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Wagner.

Herr Dr. Wagner (Bayer): Es gab in der Zwischenzeit ein publiziertes Survival Update, das die Daten von damals bestätigt hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Also zusammengefasst: Es gibt im Prinzip nichts Neues, was die Daten von damals unter den damaligen Behandlungsrealitäten infrage stellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wagner.

Herr Dr. Wagner (Bayer): Die Studie ist ja mit dem entsprechenden Endpunkt zu Zeiten ausgelesen, als die Daten matur waren. Insofern gab es da nichts hinzuzufügen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Vom IQWiG wird hier kritisiert, eine Übertragbarkeit der Zulassungsstudie mit einem relativ frühen Einsatz von Radiumdichlorid auf eine spätere Linie sei problematisch, bilde also die heutige Praxis nicht mehr ab. Nun ist meine Frage: Wie sind Ihre Erfahrungen sowohl mit dem Ansprechen auf Radiumdichlorid als auch mit seinen Nebenwirkungen, so wie jetzt die Zulassung zumindest für diese eine Subgruppe in der Drittlinie eingeschränkt ist, im Vergleich zu der Anwendung früher, als es nach Docetaxel eingesetzt wurde?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): In der ALSYMPCA-Studie waren Patienten eingeschlossen, die bereits eine Chemotherapie hatten; das war eine Teilpopulation. Die anderen Therapien – Abirateron, Enzalutamid – standen zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung, die Substanzen waren noch nicht da.

Es ist in der Tat so: Je mehr zytotoxische Vortherapien durchgeführt worden sind, desto größer ist dann auch die hämatologische Toxizität, und die Knochenmarksreserve ist natürlich eingeschränkt. Wenn also ein Patient erst eine Chemotherapie zum Beispiel mit Docetaxel und anschließend mit Cabazitaxel hatte, dann ist die Verträglichkeit von Radium schlechter, als wenn keine knochenmarksschädigenden Substanzen gegeben worden sind.

Ansonsten ist es vom Ansprechen her natürlich so, dass der Tumor in der Zeit wächst und das Ansprechen für die Substanz dann am besten ist, wenn es sich um isolierte Knochenmetastasen handelt. Trotzdem sehen wir auch ein gutes Ansprechen bei Patienten, die zahlreiche Vortherapien hatten. Deshalb stellt es für uns eine wesentliche Therapie dar, auch in fortgeschrittenen Stadien bei Patienten, die bereits mehrere Linien einer Therapie bekommen haben.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Was steht für diejenigen Patienten, die Sie jetzt in der Praxis mit Radium behandeln, primär im Fokus? Ist das erst einmal die Schmerzreduktion, die durch die Symptomatik der Knochenmetastasen verursacht wird, oder ist das die mögliche Überlebenszeitverlängerung?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Es ist beides. Die Intention, mit einer neuen Therapielinie zu beginnen, ist ja die Tatsache, dass es zu einem klinischen Progress kommt. Sie haben einen Patienten, den Sie zum Beispiel mit Abirateron oder mit einer Chemotherapie behandeln; er spricht an. Aber dann kommt es zum Wachstum der Metastasen, zu einem

zunehmenden klinischen Progress mit Schmerzen. Das heißt, die primäre Therapie hat versagt. Dann geht es um diese beiden Punkte, um Verlängerung des Überlebens und um Verbesserung der Lebensqualität. Diese beiden Punkte wollen wir durch diese neue Therapie beeinflussen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Hammerer. – Ergänzend noch Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben bereits damals über die Heterogenität des Patientenkollektivs in der Zulassungsstudie diskutiert, weil ungefähr 40 Prozent der Patienten keine vorherige Chemotherapie bekommen haben, sondern primär ossär metastasiert waren und Kontraindikationen gegen Chemotherapie hatten. Insofern ist es schwierig, jetzt zu sagen, die Daten seien nicht übertragbar, wenn wir ohnehin von einem heterogenen Patientenkollektiv ausgehen. Wir hatten damals auch diskutiert, dass die Subgruppenanalyse keinen Unterschied zwischen den vorbehandelten und den nicht vorbehandelten Patienten ergab. Insofern halten wir das erst einmal für übertragbar, weil es von vornherein kein sehr homogenes, aber klinisch realistisches Patientenkollektiv war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Weitere Fragen? – Herr Professor Bockisch, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bockisch (DGN): Ich bin ehemaliger Direktor der Klinik für Nuklearmedizin in Essen. Ich wollte noch zu den Ausführungen ergänzen, was die Toxizität angeht. Wir haben ganz klare Regeln, wie das Blutbild sein muss, damit wir noch therapieren. Natürlich werden, je länger wir mit einem Einsatz warten, umso mehr Patienten herausfallen, die wir nicht behandeln können. Das Risiko für den behandelten Patienten steigt also nicht an; aber es werden Patienten nicht mehr behandelt werden, wenn man die Therapie immer weiter nach hinten schiebt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Ehrmann, bitte.

Herr Ehrmann: In den Selbsthilfegruppen bekommen wir oft die Rückmeldung, dass Radium nicht so gut vertragen wird oder nicht den erwarteten Nutzen gebracht hat, sodass sich viele auf Lutetium-PSMA-Therapie umorientiert haben, die auch etwas nebenwirkungsärmer ist. Außerdem wird Radium oft in der Praxis noch gegeben, wenn zusätzlich zu den Knochenmetastasen auch Weichteilmetastasen oder Lymphknotenmetastasen vorhanden sind, was in der dritten Linie häufig der Fall ist. Meines Wissens ist das durch Studien nicht geprüft, sodass da Erfolge wahrscheinlich auch ausbleiben könnten. Meine Frage ist: Sind diese Sorgen begründet, oder ist das nur ein subjektiver Eindruck? – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Radium-223 wird bei isolierten Knochenmetastasen eingesetzt. Wenn jemand zusätzlich viszerale Metastasen hat, Lebermetastasen hat, dann liegt es aufgrund des Wirkmechanismus auf der Hand, dass es da nicht wirken kann. Die Erwartung eines Patienten an eine neue Therapie ist immer hoch. Wir heilen niemanden, der ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom hat, weder durch eine Chemotherapie noch durch Abirateron, weder durch Enzalutamid noch durch Lutetium-PSMA und auch nicht durch das Radium. Was wir erzielen können, ist eine Verlängerung des Überlebens und eine

Verbesserung der Lebensqualität. Das Lutetium-PSMA ist eine neue Therapie, die zurzeit in einer Phase-III-Studie in der Drittlinie untersucht wird. Es wird aktuell in Deutschland von den Nuklearmedizinern sehr beworben, aber Langzeitdaten gibt es nur aus Phase-II-Studien, wie gesagt, in der Drittlinie. Lutetium-PSMA wirkt nicht gut bei Knochenmetastasen; es wirkt gut zum Beispiel bei viszeralen Metastasen. Damit bezieht es sich auf eine ganz andere Indikation als das Radium und ist keine Vergleichstherapie bei Patienten, die eine isolierte ossäre Metastasierung haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn Radium-223 wirklich im Zusammenhang mit Weichteilmetastasen eingesetzt wird, dann ist es das Falsche. Das ist keine Indikation.

Aber eigentlich müssten die Kassen die Frage beantworten. Es gibt ja eine Vereinbarung mit der GKV Nordrhein, dass an fünf Kliniken in Nordrhein-Westfalen – Aachen, Bonn und Düsseldorf, Essen und Köln – im Rahmen dieses Registers auch Lutetium-PSMA eingesetzt werden könnte, weil es keine randomisierten Studien gibt, aber einigen Patienten der Zugang erleichtert werden sollte. Insofern ist deutlich eher die Antwort: Ich glaube, es ist richtig, wenn man es macht, dass man es im Rahmen eines Registers macht. Ich finde es auch richtig, dass man das mit der GKV auf diese Weise sehr konstruktiv und innovativ löst. Dies ersetzt aber keine randomisierte Studie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Meine Frage bezieht sich noch einmal auf das, was Sie, Herr Zahn, schon angesprochen haben. Es sollen weitere Daten generiert werden; dies wurde von der EMA beauftragt. Können Sie noch etwas dazu sagen, was genau da untersucht wird und wann erste Ergebnisse zu erwarten sind?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Wagner.

Herr Dr. Wagner (Bayer): Wie Sie richtig gesagt haben, sind im Rahmen dieser Artikel-20-Prozedur verschiedene RMP-Commitments vereinbart worden, denen Bayer zugestimmt hat. All diese Commitments dienen dazu, zusätzliche Daten über die Sicherheit und den Nutzen der Behandlung darzulegen.

Das ist ein Strauß von Aktivitäten. Zum Teil bezieht er sich auf schon existierende Studien, die unterwegs sind. Zum Beispiel gibt es zwei Phase-III-Studien, die schon „on going“ sind, nicht von Bayer gesponsert, sondern von operativen Gruppen. Da ist zum einen die sogenannte PEACE III-Studie, eine Studie, die von der EORTC gesponsert wird und die die Kombination von Radium-223 mit Enzalutamid in einer Patientenpopulation untersucht, die derjenigen in der Abirateron- und Prednisolon-Kombi-Studie sehr ähnlich ist, der ERA 223-Studie. Diese Studie ist unterwegs und könnte vielleicht im Zeitraum 2022 Daten auslesen.

Außerdem gibt es eine Kombinationsstudie jüngerer Datums, ebenfalls eine Phase-III-Studie, die sogenannte DORA-Studie, in der Xofigo in Kombination mit Docetaxel untersucht wird und die im Wesentlichen in den USA von einer kooperativen Gruppe dort durchgeführt wird, ebenfalls eine randomisierte Phase-III-Studie, ähnlich wie PEACE III. Da die Studie jüngerer Datums ist, sind dort Daten wahrscheinlich erst im Jahr 2023 zu erwarten. Es ist ja immer auch eine Frage der Einschussgeschwindigkeit, bis wann man genügend Patienten

und Events hat. Beide Studien sind in diesem Commitment-Katalog erwähnt. Das heißt, die Behörde beobachtet diese Studien und wartet eben auch auf Daten aus diesen Studien als Teil dieses RMP-Commitments.

Zum anderen gibt es die Verpflichtung zu weiteren Studien. Zwei davon sind mehr im Bereich Observational Studies angesiedelt. Das eine ist eine Datenbankstudie über Nutzen und Wirksamkeit in verschiedenen Linien, die unter anderem Datenbanken in Skandinavien nutzt. Das andere ist eine sogenannte Drug Utilisation Study. Da geht es vor allen Dingen darum, nachzuprüfen, inwieweit Radium-223 gegebenenfalls außerhalb der zugelassenen Indikation verwendet wird.

Von besonderem Interesse sind für Sie wahrscheinlich auch zwei klinische Commitments. Das eine ist recht speziell, eine Biodistribution Studie, in der Fragen hinsichtlich der Aufnahme von Radium-223 in das Skelettsystem in Abhängigkeit von der Tumorlast untersucht werden, also zum Beispiel der Anzahl von Skelettmetastasen. Das andere ist eine größere Phase-IV-Studie, eine randomisierte klinische Studie, aufgetragen in der autorisierten Indikation, um Sicherheit und Nutzen noch einmal neu sozusagen im gegenwärtigen Kontext zu untersuchen.

Wir haben verschiedene Vorschläge gemacht und sind mit den Behörden darüber im Gespräch. Das heißt, das ist noch ein aktuell anhängiges Verfahren. Wir erwarten, dass es wahrscheinlich zum Ende des Jahres zu einem Abschluss und einer Einigung auf ein Design kommt. Wenn das so wäre, dann ist in dem RMP-Commitment-Katalog, der ja auch auf der Behörden-Website verfügbar ist, tentativ eine Datenverfügbarkeit zum Beispiel aus dieser großen Phase-IV-Studie im Zeitrahmen 2024 vorgesehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wagner, für diese Darstellung. – Gibt es weitere Fragen? – ich stelle fest, das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit geben, hier seine Position zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Dr. Gabriel, bitte schön.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Vielen Dank für die Fragen und für die Diskussion. Ich sage es noch einmal, uns hat in erster Linie die Frage umgetrieben: Gibt es für den betroffenen Patienten, der zum Arzt kommt, noch eine systemische Therapie, die infrage kommt, um diesen Patienten mit dem Ziel der Lebensverlängerung zu therapieren, oder gibt es sie nicht? Dementsprechend verstehen wir, dass es zwei Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien gibt; sie haben wir schon genannt und erörtert.

Das Zweite ist, dass wir eben aufgrund der sehr robusten Daten, wie sie in der ALSYMPCA-Studie gezeigt wurden – ohne jeden Hinweis darauf, dass sich Unterschiede, wenn auch nur im Quervergleich, zu anderen Substanzen ergeben –, davon überzeugt sind, dass sich dieser sehr robuste Überlebensvorteil auch jetzt noch übertragen lässt und entsprechend ein Nutzen für Xofigo besteht. – Ich schaue gerade einmal meine Kollegen an. – Ansonsten: Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich habe für diese Anhörung zu danken. – Sie sollten sicher sein, dass selbstverständlich alles, was hier erörtert wurde und an Fakten neu hinzugekommen ist, in die weiteren Debatten und Beschlüsse des G-BA einfließen wird. Ich möchte mich herzlich für diese Anhörung bedanken und schließe sie hiermit. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:58 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-246 Radium-223-dichlorid

Stand: Januar 2019

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

Radium-223-dichlorid

Zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem, metastasierten Prostatakarzinom, welche zwei vorherige Therapien erhalten haben oder nicht für eine systemische Therapie geeignet sind

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss vom 29. März 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat:

- Patientengruppe Best-Supportive-Care: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Beschluss vom 04. Juli 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet):

- Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendepression

Beschluss vom 19. Juni 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223 dichlorid:

- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommt:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt:
Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care

Beschluss vom 20.02.2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die

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

Radium-223-dichlorid

Zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem, metastasierten Prostatakarzinom, welche zwei vorherige Therapien erhalten haben oder nicht für eine systemische Therapie geeignet sind

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid:

- Patientengruppe Best-Supportive-Care: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Beschluss vom 18.06.2015 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet):

- Patientengruppe beobachtendes Abwarten: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Beschluss vom 29. März 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabazitaxel:

- Patientengruppe Best-Supportive-Care: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Beschluss vom 19. Juni 2008 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind):

- Protonentherapie beim Prostatakarzinom

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:	
Radium-223-dichlorid V10XX03 Xofigo®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet (28. September 2018):</u> Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Lutei-nisierendes-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).
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 Bicalutamid-ratiopharm® 50 mg	Fortgeschrittenes Prostatakarzinom - Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinlisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration. [...]
Flutamid L02BB01 Flutamid-biosyn®	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist. Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogen oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogen behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
Cyproteronacetat G03HA01 Androcur®	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.

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 Profact®	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Histrelin L02AE05 Vantas®	Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.
Leuprorelin L02AE02 Lutrate®	Lutrate® Depot ist indiziert für die palliative Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakrebs.
Triptorelin L01AA06 Pamorelin®	Pamorelin LA 3,75 mg ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.
Zytostatika	
Estramustin L01XX11 Estramustin- Uropharm®	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms

¹ Nicht verkehrsfähig

Docetaxel L01CD02 Taxotere®	TAXOTERE 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 Mitoxantron Accord®	Mitoxantron Accord ist in Kombination mit Corticosteroiden indiziert zur Palliation (z.B. Schmerzlinderung) beim fortgeschrittenen kastrationsresistenten Prostatakarzinom.
Neuartige Hormontherapeutika	
Enzalutamid L02BB04 Xtandi®	Xtandi ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) 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.
Radionuklide	
Strontium-89 V10BX01 Metastron™	Metastron™ wird als Ergänzung oder Alternative zur palliativen Radiotherapie bei der Behandlung von durch Skelettmetastasen des Prostatakarzinoms hervorgerufenen Knochenschmerzen eingesetzt, wenn eine Hormontherapie nicht erfolgreich verlaufen ist.
Samarium-153 V10BX02 Quadramet®	Quadramet® ist zur Linderung von Knochenschmerzen bei Patienten mit multiplen schmerzhaften osteoblastischen Skelettmetastasen indiziert, die in der Knochenszintigraphie Technetium (99mTc)-markierte Bisphosphonate anreichern. Das Vorliegen von osteoblastische Meta-stasen, die Technetium (99mTc)-markierte Bisphosphonate anreichern, sollte vor der Behandlung bestätigt worden sein. (SPC 2012-08)
Rhenium-186 V10AX05	Rheniumsulfid (186Re) wird eingesetzt für die Radiosynoviorthese mittelgroßer Gelenke [...] zur Behandlung einer chronischen Synovialitis mit rezidivierenden Gelenkergüssen bei rheumatoider Arthritis, seronegativer Spondylarthropathie (z.B. reaktive Arthritis, Psoriasisarthritis),

Rheniumsulfid (186Re) CIS bio international	pigmentierter villonodulärer Synovitis (nach erfolgter Operation), Hämophilie mit Arthropathie (zur Blutungsprophylaxe). Rheniumsulfid (186Re) darf bei chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen nur eingesetzt werden, wenn eine vorausgehende 6-monatige konservative Therapie einschließlich intraartikulärer Kortikoidinjektion nicht zum Erfolg geführt hat. [...].
Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation:	
Zoledronsäure M05BA08 generisch	- Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Frakturen, Wirbelkompressionen, Bestrahlung oder Operation am Knochen oder tumorinduzierte Hyperkalzämie) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen. - Behandlung erwachsener Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH).
Risedronsäure M05BA07 generisch	[...]. Behandlung der Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko.
Ibandronsäure M05BA06 generisch	- Prävention skelettbezogener Ereignisse (pathologische Frakturen, Knochenkomplikationen, die eine Radiotherapie oder einen chirurgischen Eingriff erfordern) bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen - Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen.
Alendronsäuren M05BA04 generisch	[...]. Zur Therapie der Osteoporose bei Männern. [...]
Pamidronsäure M05BA03 generisch	Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen: - Tumorinduzierte Hyperkalzämie - Osteolytische Läsionen bei Patienten mit Brustkrebs-assoziierten Knochenmetastasen [...]
Clodronsäuren M05BA02 generisch	Osteolyse infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren (z.B. Mamma-, Prostata-, Schilddrüsenkarzinom) oder infolge hämatologischer Neoplasien (z.B. Plasmozytom). Hypercalcämie infolge ausgedehnter Knochenmetastasierung oder durch maligne Tumoren induzierte Knochenzerstörung ohne Knochenmetastasen.
Denosumab M05BX04 Xgeva®, Prolia®	Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall (siehe Abschnitt 5.1). (Xgeva®) [...]. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia® vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. (Prolia®)
Glucocorticoide:	
Prednison H02AB07 generisch	Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednisolon	Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner

H02AB06 generisch	Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Methylprednisolon H02AB04 generisch	als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen Therapie bzw. antiemetischen Therapie.
Dexamethason H02AB02 generisch	Palliativtherapie maligner Tumoren.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-246 (Radium-223-dichlorid)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. August 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	11
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	28
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	63
Referenzen	65

Abkürzungsverzeichnis

ADT	androgen deprivation therapy
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HSPC	Hormone sensitive prostate cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone
LoE	Level of Evidence
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer
mHSPC	Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PCa	prostate cancer
PFS	Progression free survival
PSA	prostate-specific antigen
QoL	quality of life
rPFS	Radiographic progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSE	symptomatic skeletal events
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.08.2018 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 477 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 28 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2012 [10].

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

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

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: Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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.

b) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Docetaxel-Retherapie).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Gegenüber BSC: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Gegenüber Docetaxel-Retherapie: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

G-BA, 2014 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichem Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie), Beschluss vom 04. Juli 2013 (gültig bis: unbefristet)

Anwendungsgebiet

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.

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 / Ergebnis

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2012 [15].

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

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.

Vergleichstherapie

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

b) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Docetaxel-Retherapie).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Gegenüber „Best Supportive Care“: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Gegenüber Docetaxel-Retherapie: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

G-BA, 2014 [13].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung - Radium-223-dichlorid, Beschluss vom 19. Juni 2014 (gültig: unbefristet)

Anwendungsgebiet

zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommt: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder Radionukliden)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2014 [14].

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

Anwendungsgebiet

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

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 / Ergebnis

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2015 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet), Beschluss vom 18. Juni 2015 (gültig bis: unbefristet)

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.

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.

Erläuterung: 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. Bei Krankheitsprogression trotz einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade 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 Symptomenkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2008 [9].

Protonentherapie, Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses; Beschlussdatum: 19.06.2008; Inkrafttreten: 01.01.2009

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2008 beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 18. Oktober 2007 (BAnz. 2008 S. 295), wie folgt zu ändern:

(...) In Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ der Richtlinie wird folgende Nummer angefügt:

- „2 Protonentherapie
- 2.1 Protonentherapie beim Prostatakarzinom

Beschluss gültig bis 31.12.2018“

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Wang Y et al., 2018 [27].

Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

Network meta-analysis to assess the effectiveness and tolerability of targeted agents for mCRPC.

Methodik

Population:

- patients had mCRPC

Intervention/Komparator:

- targeted agents were used for treatment, and the control group received another type of targeted agents or placebo

Endpunkt:

- Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The tolerability outcome was severe adverse events (AEs) of grade ≥ 3 .

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library through Sep 5, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

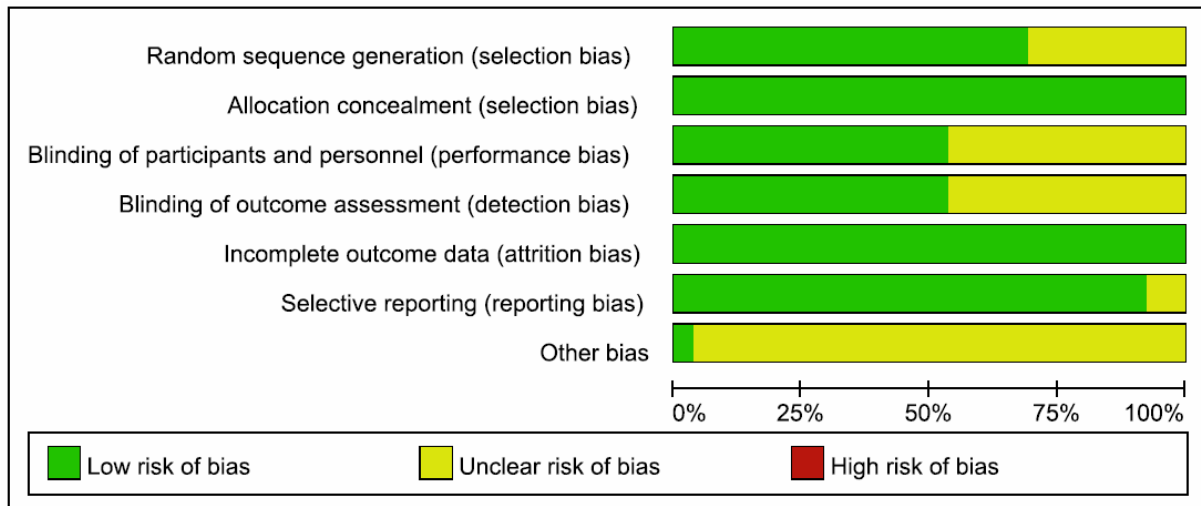
- Twenty-six articles assessing a total of 20,314 patients.

Charakteristika der Population:

- Generally, the included patients were permitted to use prednisone, luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogs, and bisphosphonates, among others, if needed, and were provided best supportive care. The follow-up periods were determined from the longest follow-up based on OS.

Qualität der Studien:

- Because all the included studies were RCTs with a blinded design, the overall quality of the included studies was good. However, we cannot ignore the fact that most studies had received funding from pharmaceutical companies.



Studienergebnisse:

- Traditional meta-analysis: Targeted agents stat. significantly prolong PFS in mCRPC patients vs. Placebo irrespective of whether the patients had previously received chemotherapy ($I^2 = 94.3\%$; hazard ratio (HR): 0.74; 95% confidence interval (CI): 0.65-0.84; $p < 0.001$).
- In network analysis, we included 16 targeted agents. All targeted agents were directly compared with placebo except for bicalutamide, which was directly compared with enzalutamide. Other than the placebo, enzalutamide was the most studied agent. In addition, the results of the comparison between aflibercept and placebo were the most accurate. In network comparisons, orteronel (logHR: - 0.35; 95% CI - 0.52, 0.18), ipilimumab (logHR: - 0.38; 95% CI - 0.56, - 0.19), enzalutamide (logHR: - 1.03; 95% CI - 1.20, 0.86), and abiraterone (logHR: 0.55; 95% CI :0.71, :0.39) were superior to placebo. Intetumumab was inferior to placebo (logHR: 0.55; 95% CI 0.07, 1.03). In addition, the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) ranking from the network analysis showed that enzalutamide was the most effective in improving the PFS of mCRPC patients (100%), followed by abiraterone (90.1%) and tasquinimod (84.2%).
- Traditional meta-analysis: Additionally, targeted agents could clearly prolong OS in mCRPC patients vs. Placebo ($I^2 = 71.6\%$; HR: 0.91; 95% CI: 0.85-0.97; $p < 0.001$). However, the difference was not significant in chemotherapy-naïve patients ($I^2 = 64.6\%$). Abiraterone and zibotentan were both investigated in three related studies. In addition, the results of comparison between abiraterone and placebo were the most accurate.
- In network comparisons, enzalutamide (logHR: - 0.35; 95% CI - 0.50 to - 0.20) and abiraterone (logHR: - 0.27; 95% CI - 0.41 to - 0.13) were superior to placebo, and lenalidomide were inferior to placebo (logHR: 0.43; 95% CI 0.12-0.73). Furthermore, based on SUCRA ranking, enzalutamide was the most effective in improving the OS of mCRPC patients (97.2%), followed by abiraterone (91.1%) and zibotentan (65.8%).

- Intetumumab was associated with the lowest incidence of severe AEs (94.9%), followed by atrasentan (85.1%) and placebo (79.3%).

Subgroup analyses

- Cluster ranking for PFS and severe AEs:
 - Enzalutamide and abiraterone were ideal for improving PFS with a low risk of causing severe AEs. Moreover, bicalutamide, tasquinimod, orteronel, and bevacizumab were moderately effective in improving PFS with acceptable risks of causing severe AEs.
- Cluster ranking for OS and severe AEs:
 - Enzalutamide and abiraterone were still ideal agents; zibotentan, orteronel, and bevacizumab were moderately effective in improving OS with acceptable risks of severe AEs.
 - In patients who had previously received chemotherapy, cluster ranking of PFS and severe AEs showed that enzalutamide was an ideal agent for improving survival and that abiraterone and orteronel could improve PFS with acceptable risks of causing severe AEs.
 - Furthermore, enzalutamide was an ideal agent for improving OS, and abiraterone was moderately effective in improving OS with an acceptable risk of causing severe AEs
- Combination chemotherapy or not:
 - When not combined with chemotherapy, enzalutamide and abiraterone were ideal for improving PFS with a low risk of causing severe AEs.
 - In terms of OS, enzalutamide and abiraterone were still beneficial for improving survival. However, there were no studies that used enzalutamide and abiraterone in combination therapy.
 - Furthermore, bevacizumab, aflibercept, and AT-101 were superior to placebo in improving PFS, albeit with a high risk of causing severe AEs.
 - Dasatinib was moderately effective in improving PFS with a moderate risk causing of severe AEs.
 - Atrasentan and zibotentan were similar in effectiveness to placebo.
 - However, bevacizumab and aflibercept were effective in improving OS with a high risk of causing severe AEs.
 - Zibotentan and dasatinib were moderately beneficial over placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with mCRPC, enzalutamide, abiraterone and tasquinimod can prolong PFS, and enzalutamide and abiraterone can prolong OS. Additionally, enzalutamide and abiraterone can improve both PFS and OS with a low risk of causing severe AEs.

Summers N et al., 2017 [24].

Siehe auch: Perletti et al. 2015 [20] & Song et al. 2018 [23]

Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature.

Fragestellung

to assess published efficacy and safety data for select mCRPC therapies – such as abiraterone, cabazitaxel, and enzalutamide – in the post-docetaxel setting.

Methodik

Population:

- patients aged 18 years and older who had a diagnosis of mCRPC and who were receiving second-line or later treatment with a therapy of interest (cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T, mitoxantrone, ipilimumab, or estramustine) after previous treatment with a docetaxel- or taxane-based regimen.

Intervention:

- cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T, mitoxantrone, ipilimumab, or estramustine

Komparator:

- Placebo or active treatment comparator, or no comparator (for non-RCTs only)

Endpunkt:

- survival outcomes, time to progression, response data, skeletal-related events (SREs), prostate-specific antigen (PSA) response, time to PSA progression, time to opiate use, time to pain progression, adverse events (AEs), health-related quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and Cochrane CENTRAL, in conjunction with hand searches of multiple congress abstracts in February 2015.

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs were assessed using both a qualitative appraisal and a study grade adapted from the University of York's Centre for Reviews and Dissemination systematic review guidance. Non-RCT studies were evaluated using an adaptation of widely cited checklists by Downs and Black for non-economic studies (...)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 randomized studies and 107 non-randomized studies

Qualität der Studien (Hinweis: Fokus auf RCT Beurteilung, da non-RCTs generell höheres Biasrisiko):

- In general, the larger phase III double-blind trials (COU-AA-301, ALSYMPCA, and AFFIRM) had the highest study quality, while the TROPIC study received a lower quality assessment due to its open-label design.

Studienergebnisse:

→ Hinweis: Keine Metaanalytische Auswertung!

Randomized studies

- Overall survival (OS):
 - Significant improvements in median overall survival (OS) outcomes over placebo for abiraterone (15.8 vs. 11.2 months) and enzalutamide (18.4 vs. 13.6 months), and similar significant improvements were noted for cabazitaxel over mitoxantrone (15.1 vs. 12.7 months).
- PFS:
 - Differences in progression-free survival (PFS) were similarly significant, although variance in the criteria for measuring PFS may limit the extent to which these outcomes can be compared between studies.

Non-randomized evidence

- Results from these studies largely reflected the findings in randomized trials.

Safety:

- All studies reported a relatively high proportion of patients experiencing AEs, including several patients experiencing a grade 3 or higher AE and/or discontinuation related to an AE.
- Some treatments appear to have qualitative differences in AE frequency within the RCT setting, though this distinction is less apparent in non-RCT studies and there are no other notable trends indicating specific safety concerns for the assessed treatments.

Furthermore, safety outcomes reported for cabazitaxel, abiraterone, and enzalutamide were comparable to those reported during treatment with docetaxel.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Data reporting randomized, head-to-head comparisons of the various post-docetaxel treatment options in patients with mCRPC is limited, although a substantial body of realworld evidence is emerging. Given that multiple therapies are active in this setting, a systematic review of this space adds objectivity and balance that fosters comparability of the currently available data. In general, OS and PFS gains do not appear to differ considerably across the mCRPC agents we have considered – cabazitaxel, abiraterone, and enzalutamide. Furthermore, these improvements in survival outcomes are associated with toxicity for all of the included therapies, and certain hematologic AEs (notably neutropenia) and diarrhea occurred more frequently in the clinical setting for cabazitaxel-treated patients. Importantly, reported findings were consistent between clinical trials and realworld evidence. Analyses of retrospective datasets may further be used to inform treatment choice to optimize patient outcomes.

Zhao Y et al., 2018 [28].

Siehe auch: Fryzek et al. 2018 [7]

Efficacy and safety of different interventions in castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Bayesian network analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to evaluate the clinical efficacy and safety of pharmacological interventions for CRPC patients progressing after docetaxel-based chemotherapy

Methodik

Population:

- CRPC patients after docetaxel failure: Histologically confirmed prostate cancer aged ≥ 18 years with castrate levels of serum testosterone (< 50 ng/dL) were eligible if they had failed previous docetaxel-containing chemotherapy

Intervention:

- Established therapies for management of CRPC patients after docetaxel failure including chemotherapy, immunotherapy, androgen receptor targeting etc.

Komparator:

- another active agent, Prednisone plus placebo, placebo, or no intervention

Endpunkt:

- OS, PFS, PSA response and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science and Embase were searched until Jan 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 Randomized Controlled Trials (RCTs) comprising 14 different interventions with 12347 patients

Qualität der Studien:

- In fact, none of the trials were thought to have a high risk of bias for any of the methodological quality items assessed.

Studienergebnisse:

- NMA:
 - Compared with control arms, Abiraterone Acetate (HR: 0.70, 95%CrI: 0.63-0.79), Cabazitaxel (HR: 0.70, 95%CrI: 0.51-0.95) and Enzalutamide (HR: 0.63, 95%CrI: 0.53-0.75) presented similar benefits in term of OS.
 - Enzalutamide showed superiority over PFS and PSA response with a highest probability to rank 1, followed by Cabozantinib and Abiraterone Acetate.
 - Moreover, sensitivity analysis showed that Abiraterone Acetate (HR: 0.71, 95%CrI: 0.63-0.78) exhibited the most efficacious intervention of being rank 1 in term of OS compared with control arms, followed by Cabazitaxel and Cetuximab.

- Abiraterone Acetate (OR: 0.86, 95%CrI: 0.35-2.03) and Enzalutamide (OR: 1.22, 95%CrI: 0.31-5.60) presented no significant toxicities compared with control arms, whereas Mitoxantrone, Cabazitaxel, Ixabepilone, Cetuximab, Siltuximab and Rilotumumab were not as well tolerated compared with control arms for adverse events (grade 3-4).
- Pairwise meta-analysis comparison
 - consistent with that of network meta-analysis: Pooled data showed that Abiraterone Acetate (HR: 0.70, 95%CI: 0.62-0.77), Enzalutamide (HR: 0.63, 95%CI: 0.52-0.74), Cabazitaxel (HR: 0.71, 95%CI: 0.63-0.79) presented benefits compared with control in term of OS.
 - Abiraterone Acetate, Enzalutamide, Cabazitaxel and Orteronel were associated with longer PFS and higher PSA response than control arms.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our network meta-analysis demonstrated that Abiraterone Acetate, Cabazitaxel and Enzalutamide were associated with favorable OS when compared with control arms. Abiraterone Acetate appears to be efficacious treatment option for mCRPC patients after docetaxel failure because of the higher efficacy and lower adverse events. Similar observations were also noted for PFS and PSA response. Further sensitivity analysis indicated Abiraterone Acetate showed significant benefit in prolonging survival. Future well-designed RCTs and systematic reviews are awaited to confirm the findings of this study.

Magnan S et al., 2015 [17].

Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

to conduct a systematic review and meta-analysis comparing the efficacy and tolerability of intermittent vs continuous androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer.

Methodik

Population:

- patients with prostate cancer

Intervention/Komparator:

- intermittent vs continuous androgen deprivation therapy

Endpunkt:

- Primary outcomes: overall survival and quality of life. Secondary outcomes: cancer-specific survival, progression-free survival, time to castration resistance, skeletal-related events, and adverse effects

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane CENTRAL, Medline, Embase, Web of Science, Biosis, National Technical Information Service, OpenSIGLE, and Google Scholar from inception of each database through March 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 trials (6856 patients)

Qualität der Studien:

- All but 1 study had an unclear or high risk of bias

Studienergebnisse:

- No significant difference between intermittent and continuous therapy for overall survival (8 trials, 5352 patients), cancer-specific survival (5 trials, 3613 patients), and progression-free survival (4 trials, 1774 patients).
 - A subgroup analysis of metastatic castration-resistant prostate cancer vs hormone-sensitive prostate cancer was also performed a posteriori. This analysis did not affect the study results!
→ Hinweis: Es wurden keine weiteren Subgruppenergebnisse/analysen berichtet!
- There was minimal difference in patients' self-reported quality of life between the 2 interventions. Most trials observed an improvement in physical and sexual functioning with intermittent therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In our systematic review, we observed that intermittent androgen deprivation for the treatment of prostate cancer is not inferior to continuous therapy with respect to overall survival. No major difference in quality of life was observed between groups, although some criteria seemed improved in the intermittent groups in relation with physical and sexual functioning. Intermittent androgen deprivation can be considered as an alternative therapeutic option in patients with prostate cancer. However, the high risk of bias observed in some trials, the unclear optimal approach to the duration of treatment and off-treatment periods and criteria on which it should be based, and the unknown magnitude of effect according to the disease stage warrant further research before it becomes the mandatory standard of care.

Shameem R et al., 2015 [22].

Comparative analysis of the effectiveness of abiraterone before and after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

Fragestellung

to study the efficacy and safety of abiraterone in patients with and without prior chemotherapy.

Methodik

Population:

- Metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients

Intervention:

- abiraterone plus prednisone

Komparator:

- to placebo plus prednisone

Endpunkt:

- OS, PFS, PSA, rPFS, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- up to April 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Two phase III RCTs were included (total of 2283 patients)

Charakteristika der Studien:

- A total of 1343 (58.3%) patients received the approved United States Food and Drug Administration abiraterone oral dose of 1 g daily with 5 mg of prednisone twice daily by mouth. Finally, 546 patients in the pre-chemotherapy and 797 in the post-chemotherapy arms were included in the meta-analysis.
- In the post-chemotherapy trial, 70% in the abiraterone arm and 69% in the control arm received one previous cytotoxic chemotherapy regimen and approximately 30% in the abiraterone arm and 31% in the control arm received two distinct previous regimens. All included patients received at least one previous cytotoxic chemotherapy regimen containing docetaxel: docetaxel after a treatment break, single therapy with docetaxel, or docetaxel in combination with other agents.

Qualität der Studien:

- The COU-AA-301 study was given the highest Jadad score of 5, while COU-AA-302 was given a score of 4, based on the 7-item scale

Studienergebnisse:

- Prior chemotherapy did not significantly alter the effect of abiraterone on overall survival and prostate specific antigen (PSA) progression-free survival, but reduced its effect on radiographic-progression-free survival ($P = 0.04$), objective response rate ($P < 0.001$), and PSA response rate ($P < 0.001$).
- Prior chemotherapy significantly increased the specific risk of fluid retention and edema ($P < 0.001$) and hypokalemia ($P < 0.001$), but decreased the risk of all-grade hypertension ($P < 0.001$) attributable to abiraterone.
- There was no significant difference of cardiac disorders associated with abiraterone between the two settings ($P = 0.58$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis of RCTs has demonstrated that abiraterone is associated with a significantly improved radiographic-PFS, objective response rate, PSA response rate in the pre-chemotherapy setting when compared to the post-chemotherapy setting in patients with metastatic CRPC. This emphasizes that these patients may obtain the greatest clinical benefit with early treatment of androgen synthesis inhibition with abiraterone. Further studies may be necessary to determine the effectiveness of abiraterone in the pre-chemotherapy setting in comparison with other new agents including the androgen signaling pathway inhibitor enzalutamide or vaccines.

Tunio M et al., 2015 [25].

Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to assess the impact of radiopharmaceuticals (RPs) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) on pain control, symptomatic skeletal events (SSEs), toxicity profile, quality of life (QoL), and overall survival (OS).

Methodik

Population:

- CRPC patients with confirmed bone metastasis

Intervention/Komparator:

- Radiopharmaceuticals (siehe Ergebnisteil)

Endpunkt:

- reductions in pain intensity and SSE, functional mobility and QoL, OS, and toxicity profile

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, CANCELIT, EMBASE, Cochrane Library database, and other search engines were searched. *Hinweis:* Kein Suchzeitraum angegeben.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight RCTs with a total patient population of 1,877 patients

Charakteristika der Population:

- All RCTs included metastatic CRPC patients with bone metastasis

Qualität der Studien:

- Four RCTs (50%) were rated to be in “high risk” of bias, two trials (25%) were considered to be in “low risk”, and two trials (25%) were classified as “unclear” with respect to the risk of bias

Studienergebnisse:

- The use of RP was associated with significant reduction in pain intensity and SSE (OR: 0.63, 95% CI: 0.51–0.78, $I^2=27%$, $P=0.0001$), improved QoL (OR: 0.71, 95% CI: 0.55–0.91, $I^2=65%$, three trials, 1,178 patients, $P=0.006$), and a minimal improved OS (OR: 0.84, 95% CI: 0.64–1.04, $I^2=47%$, seven trials, 1,845 patients, $P=0.11$).
- A subgroup analysis suggested an improved OS with radium-223 (OR: 0.68, 95% CI: 0.51–0.90, one trial, 921 patients) and strontium-89 (OR: 0.21, 95% CI: 0.05–0.91, one trial, 49 patients).
- Strontium-89 (five trials) was associated with increased rates of grade 3 and 4 thrombocytopenia (OR: 4.26, 95% CI: 2.22–8.18, $P=0.01$), leucopenia (OR: 7.98, 95% CI: 1.82–34.95, $P=0.02$), pain flare (OR: 6.82, 95% CI: 3.42–13.55, $P=0.04$), and emesis (OR: 3.61, 95% CI: 1.76–7.40, $P=0.02$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The use of RPs was associated with significant reduction in SSEs and improved QoL, while the radium-223-related OS benefit warrants further large, RCTs in docetaxel naïve metastatic CRPC patients.

Poorthuis MHF et al., 2017 [21].

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

Fragestellung

to systematically evaluate all available treatment options in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)

Methodik

Population:

- chemotherapy-naïve patients with mCRPC

Intervention:

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

Komparator:

- placebo, prednisone, or each other

Endpunkt:

- PFS, OS, QoL, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane libraries up to 1 March 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool and graded the evidence with the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group's approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 unique RCTs describing seven different comparisons

Qualität der Studien:

- Siehe Ergebnisteil

Studienergebnisse:

- In one RCT, a prolonged OS and PFS (high quality) were found with abiraterone and prednisone compared to placebo plus prednisone.

Table 3 Summary of findings for the comparison: Abiraterone plus prednisone vs placebo plus prednisone.

Patient or population: Chemotherapy-naïve 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	714 per 1000	637 per 1000 (584–688)	HR 0.81 (0.70–0.93)	1088 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
Deaths						
QoL	795 per 1000	652 per 1000 (604–700)	RR 0.82 (0.76–0.88)	1088 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
FACT-P deterioration after 1 year						
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.*

- In one RCT, a prolonged OS and PFS (high quality) were found with enzalutamide compared to placebo.

Table 4 Summary of findings for the comparison: 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	830 per 1000	715 per 1000 (654–774)	HR 0.71 (0.60–0.84)	1717 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
QoL	229 per 1000	396 per 1000 (339–461)	RR 1.73 (1.48–2.01)	1616 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
QoL	159 per 1000	277 per 1000 (222–342)	RR 1.74 (1.40–2.15)	1435 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
Toxicity	371 per 1000	430 per 1000 (382–482)	RR 1.16 (1.03–1.30)	1715 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
AE grade ≥ 3						

*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.

- In two RCTs, a prolonged OS (high and moderate quality) was found with 223radium compared to placebo, but its effect on PFS is unknown.

Table 5 Summary of findings for the comparison: 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-naïve patients considered unfit for docetaxel Intervention: 223Radium 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	–	–	–	474 (1 study)	–	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	83 per 1000	182 per 1000 (96–343)	RR 2.18 (1.15–4.12)	434 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
QoL	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	65 per 1000	83 per 1000 (15–467)	RR 1.29 (0.23–7.24)	64 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{†,‡}	
Haematological AE grade 3–4						
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.

- In three RCTs, a prolonged OS (moderate quality) was found with sipuleucel-T compared to placebo, but no prolonged PFS (low quality).

Table 6 Summary of findings for the comparison: 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 ^{1,4}	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 ^{1,4}	

*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. ⁴Lower interval of the CI results in different conclusion than the upper limit.

- In one RCT a prolonged PFS (high quality) was found with orteronel compared to placebo, but no prolonged OS (moderate quality).

Table 7 Summary of findings for the comparison: Orteronel plus prednisone vs placebo plus prednisone.

Patient or population: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC and radiographic nodal, bone or visceral metastases Intervention: Orteronel 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	Corresponding risk Orteronel				
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.

- In one RCT, a prolonged OS (moderate quality) was found with bicalutamide compared to placebo, but its effect on PFS is unknown.

Table 8 Summary of Findings for the comparison: Bicalutamide vs placebo.

Patient or population: Chemotherapy-naïve patients with mCRPC Intervention: Bicalutamide 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 Bicalutamide				
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.*

- In one RCT, a prolonged PFS (high quality) was found with enzalutamide compared to bicalutamide, but its effect on OS is unknown.

Table 9 Summary of findings for the comparison: 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 was found for abiraterone and enzalutamide for effective prolongation of OS and PFS to treat chemotherapy-naïve patients with mCRPC. However, taking both QoL and AEs into consideration, other treatment modalities could be considered for individual patients.

Iacovelli R et al., 2018 [16].

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 evidence, both in castration-resistant and hormone-sensitive prostate cancer.

Methodik

Population:

- Patients with PC

Intervention:

- abiraterone and enzalutamide +/- prednisone

Komparator:

- placebo +/- prednisone group

Endpunkt:

- all-grade (grades 1-4) and highgrade (grades 3-5) events
 - A subgroup analysis was performed to highlight any differences in terms of the incidence and RR of cardiovascular toxicity between abiraterone and enzalutamide, and in patients treated with abiraterone

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2013 to June 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad 5-item scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies covering a total of 8660 patients
- 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.

Qualität der Studien:

- One trial has 3 points in the Jadad score, whereas all other studies have 5 points. The median value of 4.7 points confirms the good quality of studies included in the analysis.

Studienergebnisse:

- The use of new hormonal agents was associated with an increased risk of all-grade (RR, 1.36; 95% CI, 1.13-1.64; P = .001) and high-grade (RR, 1.84; 95% CI, 1.21-2.80; P = .004) cardiac toxicity.
- The use of new hormonal agents was also associated with an increased risk of all-grade (RR, 1.98; 95% CI, 1.62-2.43; P = .001) and high-grade (RR, 2.26; 95% CI, 1.84-2.77; P = .004) hypertension compared with the controls.
- Abiraterone was found to significantly increase the risk of both cardiac toxicity and hypertension, whereas enzalutamide significantly increases only the risk of hypertension.
- No differences were found based on the dose of prednisone used with abiraterone.
- HSPC vs. CRPC:

- When studies performed in patients with HSPC were compared with those performed in patients with CRPC, patients treated with abiraterone with CRPC have significant major incidence of highgrade **cardiac toxicity** events compared with patients with HSPC, but no increase of all-grades cardiac toxicity was found. The same evidence was found for patients treated with placebo.
- 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.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Abiraterone and enzalutamide significantly increase the incidence and RR of cardiovascular toxicity in patients affected by metastatic prostate cancer. Follow-up for the onset of treatment-related cardiovascular events should therefore be considered in these patients.

3.4 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), 2018 [6].

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langfassung, Version 5.0

Zielsetzung

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

- Aktualisierung der LL
- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Col dargelegt und Umgang beschrieben
- Strukturierte Konsensfindung
- Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind weitere modulare Aktualisierungen in einem etwa 2-3 jährlichen Abstand

Aktualität der Empfehlungen

- 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 Detailspekten angepasst, die Aussage jedoch nicht verändert.
- *modifiziert 2018* = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2018 in Teilen oder gänzlich aufgrund neuer Evidenz geändert.
- *neu 2018* = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung 2018 neu erstellt.

LoE/GoR

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

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

6.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 100 %		

6.24	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 97 %		

6.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	<p>Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatik • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.26	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 4	<p>Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.</p>	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Erstlinientherapie symptomatische Patienten

6.34	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.35, 6.36, 6.37.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [764-766; 792].	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.35	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 %	

6.36	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> · 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 %	
6.37	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 %	
6.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.39	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; 768; 792]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zweitlinientherapie

- Zweitlinientherapie nach Docetaxel

6.40	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	<p>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:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Cabazitaxel • Enzalutamid <p>Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung</p> <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.41-6.43.</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [792; 795-802]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.41	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder · Enzalutamid <p>angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	
Level of Evidence 1+	<p>Literatur:</p> <p>Abirateron: [795; 796]</p> <p>Enzalutamid [798]</p>	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.42	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	<p>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.</p>	
Level of Evidence 1+	<p>Literatur: [799]</p>	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.43	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	<p>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.</p>	
Level of Evidence 1+	<p>Literatur: [792]</p>	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

6.44	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky $<$ 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> • 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 6.43 und [99; 173; 803].	
	Gesamtabstimmung: 98 %	
6.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad 0	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 6.40) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [804-811]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

- Zweitlinientherapie nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung

6.46	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 6.40) angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Therapie von Knochenmetastasen

6.47	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Die Therapie symptomatischer ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 6.37, 6.39, 6.40, 6.43, 6.44). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> · medikamentöse Schmerztherapie · lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 6.48 · operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung). 	
Level of Evidence bei den jeweiligen Empfehlungen	Literatur: [792; 823; 824]	
	Gesamtabstimmung: 86 %	

6.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	<p>Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko 	
Level of Evidence 1++	Literatur: [823]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
6.49	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	<p>Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Die Therapie mit Radium-223 führt bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG ≤ 2) ohne Nachweis viszeraler Metastasen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [792; 824]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.50	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad B	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im Hormon-naiven Stadium sollten Bisphosphonate nicht eingesetzt werden.	
Statement	Die Wirkung von Denosumab in diesem Stadium kann derzeit nicht beurteilt werden.	
Level of Evidence Zoledronsäure 1+ andere Bisphosphonate, Denosumab 4	Literatur: Zoledronsäure: [738; 825-827] Literatur andere Bisphosphonate, Denosumab: [800; 802; 828]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Nutzen und Schaden angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [800; 802]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> • eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie • eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden. 	
Level of Evidence 3+	Expertenkonsens basierend auf [800; 829]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Mottet et al., 2018 [18].

Siehe auch: Cornford et al. 2017 [4].

European Association of Urology (EAU)

Guidelines on prostate cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

to assist medical professionals in the evidence-based management of PCa

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: New and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature and incorporated in all chapters of the 2018 EAU PCa Guidelines (Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between June 23rd 2016 and May 10th 2017)

Publications ensuing from SRs have all been peer-reviewed.

Panel composition: The PCa Guidelines Panel consists of an international multidisciplinary group of urologists, radiation oncologists, medical oncologists, radiologists, a pathologist and a patient representative

LoE/GoR

For the 2018 edition of the EAU Guidelines the Guidelines Office have transitioned to a modified GRADE methodology across all 20 guidelines [5,6]. For each recommendation within the guidelines there is an accompanying online strength rating form which addresses a number of key elements namely:

1. the overall quality of the evidence which exists for the recommendation, references used in this text are graded according to a classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence [7];
2. the magnitude of the effect (individual or combined effects);
3. the certainty of the results (precision, consistency, heterogeneity and other statistical or study related factors);
4. the balance between desirable and undesirable outcomes;
5. the impact of patient values and preferences on the intervention;
6. the certainty of those patient values and preferences.

These key elements are the basis which panels use to define the strength rating of each recommendation. The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak' [8]. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences. The strength rating forms will be available online.

Sonstige methodische Hinweise

The literature for the complete document has been assessed and updated, where relevant. The treatment sections have been completely restructured and evidence summaries and recommendations have been amended throughout the current document.

6.1.5.5. General guidelines for active treatment

Recommendations	Strength rating
Inform patients that no active treatment modality has shown superiority over any other active management options in terms of survival.	Strong
Inform patients that all active treatments have side-effects.	Strong
Surgical treatment	
Inform patients that no surgical approach (open, laparoscopic- or robotic radical prostatectomy) has clearly shown superiority in terms of functional or oncological results.	Strong
Perform an extended lymph node dissection (LND), when a LND is deemed necessary.	Strong
Do not perform nerve sparing surgery when there is a risk of extracapsular extension (based on cT stage, Gleason score, nomogram, multiparametric magnetic resonance imaging).	Strong
Do not offer neoadjuvant androgen deprivation therapy before surgery.	Strong
Radiotherapeutic treatment	
Offer intensity-modulated radiation therapy (IMRT) or volumetric arc external-beam radiotherapy (VMAT) for definitive treatment of PCa by external-beam radiation therapy.	Strong
Only offer moderate hypofractionation (HFX) with IMRT/VMAT, including image-guided radiation therapy to the prostate, to carefully selected patients with localised disease.	Strong
Ensure that moderate HFX adheres to radiotherapy protocols from trials with equivalent outcome and toxicity, i.e. 60 Gy/20 fractions in four weeks or 70 Gy/28 fractions in six weeks.	Strong
Active therapeutic options outside surgery and radiotherapy	
Only offer cryotherapy and high-intensity focused ultrasound within a clinical trial setting.	Strong
Only offer focal therapy within a clinical trial setting.	Strong

Metastatic disease - first-line treatment		
Symptomatic patients	In M1 symptomatic patients, offer immediate systemic treatment to palliate symptoms and reduce the risk for potentially serious sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction, extra-skeletal metastasis).	Strong
Asymptomatic patients	In M1 asymptomatic patients, offer immediate systemic treatment to improve survival, defer progression to a symptomatic stage and prevent serious disease progression-related complications.	Strong
	In M1 asymptomatic patients, discuss deferred castration with a well-informed patient since it lowers the treatment side-effects, provided the patient is closely monitored.	Weak
All M1 patients	Offer LHRH antagonists, especially to patients with an impending spinal cord compression or bladder outlet obstruction.	Weak
	In M1 patients treated with a LHRH agonist, offer short-term administration of anti-androgens to reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon.	Weak
	Do not offer anti-androgen monotherapy for M1 disease.	Strong
	Offer castration combined with chemotherapy (docetaxel) to all patients whose first presentation is M1 disease and who are fit enough for docetaxel.	Strong
	Offer castration combined with abiraterone acetate + prednisone to all patients whose first presentation is M1 disease and who are fit enough for the regimen.	Strong
	Offer castration alone, with or without an anti-androgen, to patients unfit for, or unwilling to consider, castration combined with docetaxel or abiraterone acetate + prednisone.	Strong
M1 patients receiving intermittent treatment	In asymptomatic M1 patients, only offer intermittent treatment to highly motivated men, with a major PSA response after the induction period.	Strong
	<ul style="list-style-type: none"> In M1 patients, follow the schedules used in published clinical trials on timing of intermittent treatment. Stop treatment when the PSA level is < 4 ng/mL after six to seven months of treatment. Resume treatment when the PSA level is > 10-20 ng/mL (or returned to the initial level of < 20 ng/mL). 	Weak
	Do not use castration combined with any local treatment (radiotherapy/surgery) outside an investigational setting except for symptom control.	Strong

6.6.3. **Guidelines for second-line and palliative treatments**

Biochemical recurrence after treatment with curative intent		
Biochemical recurrence after radical prostatectomy (RP)	Offer AS and possibly delayed SRT to patients with a biochemical recurrence (BCR) and favourable prognostic factors (\leq pT3a, time to BCR > three years, PSA-DT > twelve months, GS \leq 7), who may not benefit from intervention.	Strong
	Treat patients with a PSA rise from the undetectable range with SRT. The total dose of SRT should be at least 66 Gy and should be given early (PSA < 0.5 ng/mL).	Strong
Biochemical recurrence after radiotherapy (RT)	Treat highly selected patients with localised PCa and a histologically proven local recurrence with salvage radical prostatectomy (SRP).	Weak
	Salvage RP should only be performed in experienced centres.	Strong
	Do not offer HIFU, cryosurgical ablation and salvage brachytherapy to patients with proven local recurrence since it is still experimental.	Strong
Systemic salvage treatment	Do not offer ADT to M0 patients with a PSA-DT > twelve months.	Strong

Life-prolonging treatments of castrate-resistant disease		
	Ensure that testosterone levels are confirmed to be < 50 ng/mL, before diagnosing castration-resistant PCa (CRPC).	Strong
	Do not treat patients for non-metastatic CRPC outside of a clinical trial.	Strong
	Counsel, manage and treat patients with metastatic CRPC in a multidisciplinary team.	Strong
	Treat patients with mCRPC with life-prolonging agents. Base the choice of first-line treatment on the PS, symptoms, comorbidities, location and extent of disease, patient preference, and on the previous treatment for hormone-sensitive PCa (alphabetical order: abiraterone, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T).	Strong
Cytotoxic treatment of castrate-resistant disease		
	Counsel, manage and treat patients with metastatic castration-resistant PCa (mCRPC) in a multidisciplinary team.	Strong
	Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy docetaxel with 75 mg/m ² every three weeks.	Strong
	In patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy offer further life-prolonging treatment options, which include abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide and radium-223.	Strong
	Base second-line treatment decisions of mCRPC on pre-treatment performance status, symptoms, patient preference, comorbidities and extent of disease.	Strong

Supportive care of castrate-resistant disease		
	Offer bone protective agents to patients with metastatic castration-resistant PCa (mCRPC) and skeletal metastases to prevent osseous complications.	Strong
	Offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	Strong
	Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as external beam radiotherapy, and adequate use of analgesics.	Strong
	In patients with spinal cord compression start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	Strong

ADT=androgen deprivation therapy; AS=active surveillance; BCR=biochemical recurrence; CRPC=castration-resistant prostate cancer; EBRT=external-beam radiation therapy; GS=Gleason score; HDR=high-dose rate; HFX=hypofractionation; HIFU=high-intensity focused ultrasound; IGRT=image-guided radiation therapy; IMRT=intensity-modulated radiation therapy; IPSS=International Prostatic Symptom Score; LDR=low-dose rate; LHRH=luteinizing hormone-releasing hormone; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer; mpMRI=multiparametric magnetic resonance imaging; PCa=prostate cancer; (e)PLND=(extended) pelvic lymph node dissection; PS=performance score; PSA=prostate-specific antigen; RP=radical prostatectomy; RT=radiotherapy; SRP=salvage radical prostatectomy; TURP=transurethral resection of the prostate; VMAT=volumetric arc external-beam radiotherapy; WW=watchful waiting.

NICE et al., 2014 [19].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Prostate cancer: diagnosis and treatment

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline is relevant to all healthcare professionals who come into contact with men with prostate cancer, as well as to the men themselves and their carers.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Key to the development of all NICE guidelines are the relevant professional and patient/carers organisations that register as stakeholders.

This guideline updates and replaces CG58. Any sections of CG58 that have not been amended are integrated within this updated document. Changes in NICE guideline development methodology since 2008 mean the way information is presented may, at times be inconsistent (for example, the style of evidence presentation). Recommendations are marked **[2008]**, **[2014]** or **[new 2014]** to indicate the year of the last evidence review:

- **[2008]** indicates that the evidence has not been updated and reviewed since 2008
- **[2014]** indicates that the evidence has been updated and reviewed but no changes to the 2008 recommendation has been made
- **[new 2014]** indicates that the evidence has been reviewed and a new recommendation has been made.

LoE/GoR

- According to GRADE

Table 2: Descriptions of quality elements of GRADE

Quality element	Description
Limitations	Limitations in the study design and implementation may bias the estimates of the treatment effect. Major limitations in studies decrease the confidence in the estimate of the effect
Inconsistency	Inconsistency refers to an unexplained heterogeneity of results
Indirectness	Indirectness refers to differences in study population, intervention, comparator or outcomes between the available evidence and clinical question
Imprecision	Results are imprecise when studies include relatively few events and when the confidence interval around the effect estimate includes both no effect and appreciable benefit or harm
Publication bias	Publication bias is a systematic underestimate or overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies

Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	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	Any estimate of effect is very uncertain

Metastatic prostate cancer

Hormonal therapy

Offer bilateral orchidectomy to all men with metastatic prostate cancer as an alternative to continuous luteinising hormone-releasing hormone agonist therapy. **[2008]**

Androgen deprived versus combined androgen blockade (CAB)

Do not offer combined androgen blockade as a first-line treatment for men with metastatic prostate cancer. **[2008]**

Anti-androgen monotherapy

For men with metastatic prostate cancer who are willing to accept the adverse impact on overall survival and gynaecomastia in the hope of retaining sexual function, offer anti-androgen monotherapy with bicalutamide¹ (150 mg). **[2008]**

Begin androgen deprivation therapy and stop bicalutamide treatment in men with metastatic prostate cancer who are taking bicalutamide monotherapy and who do not maintain satisfactory sexual function. **[2008]**

Hormone-relapsed prostate cancer

When men with prostate cancer develop biochemical evidence of hormone-relapsed disease, their treatment options should be discussed by the urological cancer MDT with a view to seeking an oncologist and/or specialist palliative care opinion, as appropriate. **[2008]**

Chemotherapy

The recommendations in this section are from Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer (NICE technology appraisal guidance 101.:

Docetaxel is recommended, within its licensed indications, as a treatment option for men with hormone-refractory prostate cancer only if their Karnofsky performance-status score is 60% or more. **[2008]**

Update 2014

Offer spinal MRI to men with hormone-relapsed prostate cancer shown to have extensive metastases in the spine (for example, on a bone scan) if they develop any spinal-related symptoms. **[2008]**

Do not routinely offer spinal MRI to all men with hormone-relapsed prostate cancer and known bone metastases. **[2008]**

Bone targeted therapies

Bisphosphonate

Do not offer bisphosphonates to prevent or reduce the complications of bone metastases in men with hormone-relapsed prostate cancer. **[2008]**

Bisphosphonates for pain relief may be considered for men with hormone-relapsed prostate cancer when other treatments (including analgesics and palliative radiotherapy) have failed. Choose the oral or intravenous route of administration according to convenience, tolerability and cost. **[2008]**

Bone-seeking radio-isotopes

Strontium-89 should be considered for men with hormone-relapsed prostate cancer and painful bone metastases, especially those men who are unlikely to receive myelosuppressive chemotherapy. **[2008]**

It is recommended that treatment with docetaxel should be stopped:

- at the completion of planned treatment of up to 10 cycles, or
- if severe adverse events occur, or
- in the presence of progression of disease as evidenced by clinical or laboratory criteria, or by imaging studies. **[2008]**

Repeat cycles of treatment with docetaxel are not recommended if the disease recurs after completion of the planned course of chemotherapy. **[2008]**

Additional systemic treatments

Offer a corticosteroid such as dexamethasone (0.5 mg daily) as third-line hormonal therapy after androgen deprivation therapy and anti-androgen therapy to men with hormone-relapsed prostate cancer. **[2008]**

Imaging

ⁱ At the time of publication (January 2014), bicalutamide did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing and managing medicines and devices for further information.

Palliative care

Offer men with metastatic prostate cancer tailored information and access to specialist urology and palliative care teams to address the specific needs of men with metastatic prostate cancer. Offer them the opportunity to discuss any significant changes in their disease status or symptoms as these occur. [2008]

Offer a regular assessment of needs to men with metastatic prostate cancer. [2008]

Integrate palliative interventions at any stage into coordinated care, and facilitate any transitions between care settings as smoothly as possible. [2008]

Discuss personal preferences for palliative care as early as possible with men with metastatic prostate cancer, their partners and carers. Tailor treatment/care plans accordingly and identify the preferred place of care. [2008]

Ensure that palliative care is available when needed and is not limited to the end of life. It should not be restricted to being associated with hospice care. [2008]

Virgo et al., 2017 [26].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This PCO addresses the following main research question: Do second-line hormonal therapies play a role in the treatment of chemotherapy-naive men with CRPC? Subquestions are:

- Should a castrate state be maintained in patients who develop CRPC?
- 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, which agents are recommended?

(...)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Expert Panel Composition: The ASCO Clinical Practice Guidelines Committee (CPGC) convened an Expert Panel that comprised prostate cancer experts with specific knowledge in and clinical experience with CRPC, including specialists from medical oncology, urologic oncology, radiation oncology, and guideline methodology.

The ASCO CPGC also convened a Consensus Panel, with similar representation to the Expert Panel, tasked with rating agreement with the drafted PCOs by using ASCO's formal consensus-based methodology. This approach is based on the modified Delphi consensus development methodology for providing clinical guidance when available data do not support more traditional and definitive evidence-based recommendations.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic review of the available evidence (search dates 1985 through October 2016)

LoE/GoR

- Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicate that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases. In all cases, the selected course of action should be considered by the treating provider in the context of treating the individual patient. Use of the information is voluntary. ASCO provides this information on an “as is” basis, and makes no warranty, express or implied, regarding the information. ASCO specifically disclaims any warranties of merchantability or fitness for a particular use or purpose. ASCO assumes no responsibility for any injury or damage to persons or property arising out of or related to any use of this information or for any errors or omissions.

Research Question 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).

Research Question 3: In chemotherapy-naïve 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?

- PCO 3. After first-line hormonal treatment failure and a discussion with chemotherapy-naïve 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 endpoints, 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 endpoints 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 $\geq 50\%$ from baseline (vs. placebo). The drug is also well tolerated.
 - Alternative treatment options include immunotherapy (sipuleucel-T), chemotherapy (docetaxel and prednisone), and radium-223.^{9,11}
 - 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

Quellen:

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

Department of Health, 2015 [5].

National Clinical Guideline

Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Patients that are covered by this guideline are:

- Adults (18 years or older) with newly diagnosed prostate cancer
- Adults with metastases arising from prostate cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

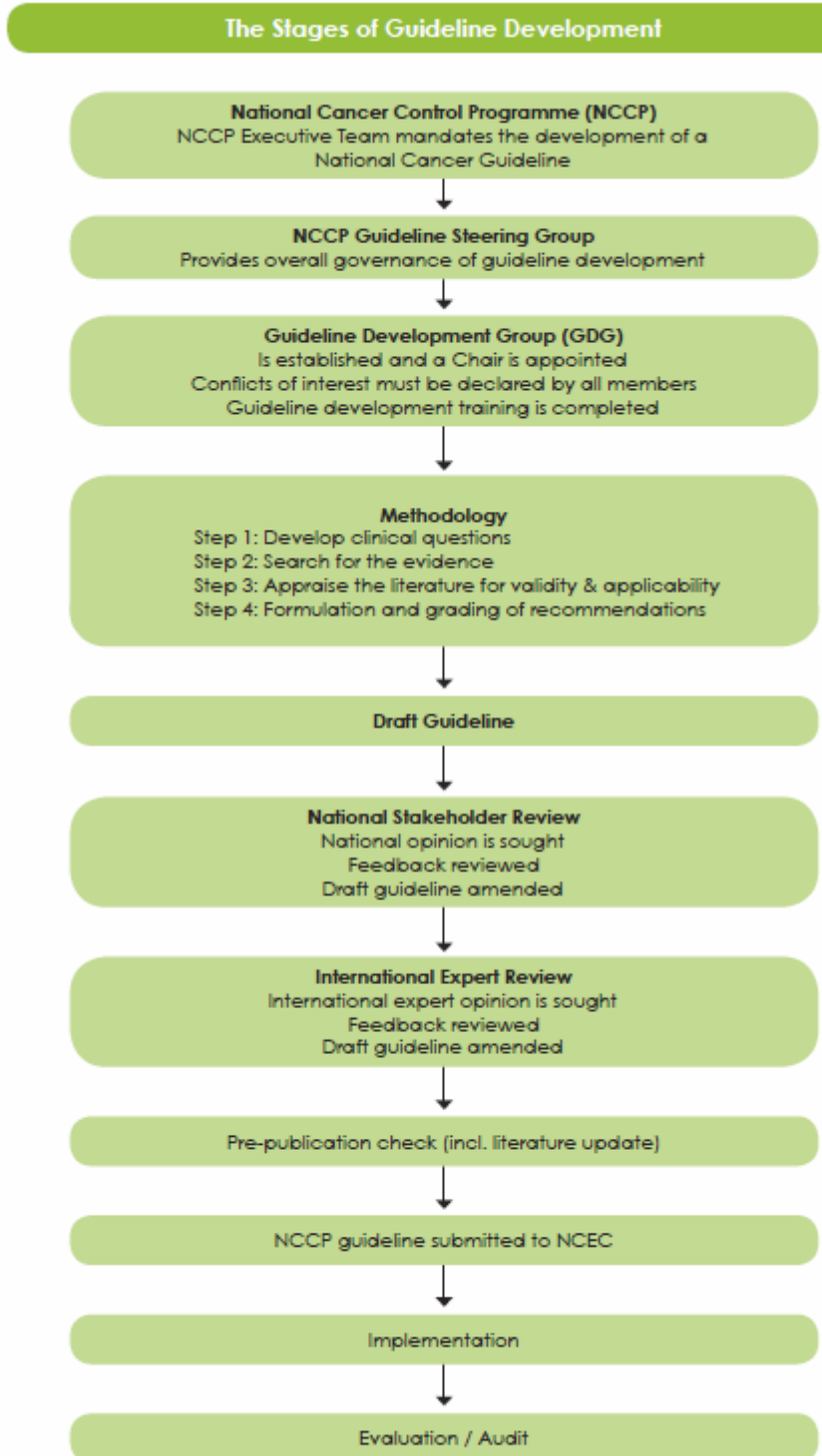


Figure 2 The Stages of Guideline Development

Recherche/Suchzeitraum:

- up to September 2014

LoE/GoR

- The evidence statements and recommendations were then written. Each recommendation was assigned a grade by the GDG. The grade reflected the level of evidence upon which the recommendations were based, the directness of the evidence, and whether further research is likely to change the recommendation.

Table 9 Levels of Evidence for diagnostic studies (Oxford CEBM, 2009)

1a	Systematic review (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; clinical decision rule (CDR**) with 1b studies from different clinical centres.
1b	Validating** cohort study with good reference standards***; or CDR tested within one clinical centre.
1c	Absolute SpPins (specificity) and SnNouts (sensitivity)****.
2a	Systematic review (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies.
2b	Exploratory** cohort study with good reference standards; CDR after deviation, or validated only on split-samples§§§§ or databases.
3a	Systematic review (with homogeneity*) of 3b and better studies.
3b	Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards.
4	Case-control study, poor or non-independent reference standard.
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or first principles.

* By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a “-” at the end of their designated level.

** Clinical Decision Rule (these are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category).

*** Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and traws the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are ‘significant’.

**** Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the ‘test’ is included in the ‘reference’, or where the ‘testing’ affects the ‘reference’) implies a level 4 study.

***** An “Absolute SpPin” is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a positive result rules-in the diagnosis. An “Absolute SnNout” is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a negative result rules-out the diagnosis.

§§§§ Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into “derivation” and “validation” samples.

Table 10 Grades of recommendations for diagnostic studies (Oxford CEBM, 2009)

A	Consistent level 1 studies.
B	Consistent level 2 or 3 studies; or Extrapolations from level 1 studies.
C	Level 4 studies; or Extrapolations from level 2 or 3 studies.
D	Level 5 evidence; or Troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level.

Extrapolations are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Medical oncology

- 2.7.1.1 The evidence that favours immediate hormone therapy over delayed therapy is not convincing. Therefore, this choice should be made on an individual basis for each patient. Relevant factors include patient preference, the presence of symptoms (i.e. pain), the extent of metastases, PSADT, age, comorbidity, and the effect of treatment on quality of life. (C)
- 2.7.2.1 For patients with biochemical relapse or metastatic recurrence continuous androgen deprivation therapy is the standard option. (B)
- 2.7.2.2 Intermittent androgen deprivation therapy can be considered an acceptable alternative option to be discussed with patients. (B)
- 2.7.3.1 Androgen deprivation therapy should be continued indefinitely in these patients. (D)
- 2.7.4.1 For men with castration resistant prostate cancer, second line hormone therapy should be considered. (A)
- 2.7.4.2 For men with castration resistant prostate cancer in whom chemotherapy is not yet clinically indicated, there is strong clinical data supporting the efficacy of abiraterone (+ prednisone) or enzalutamide. (A)
- 2.7.4.3 For men with castration resistant prostate cancer, whose disease has progressed on or after a docetaxel-based chemotherapy regimen, there is strong clinical data supporting the efficacy of abiraterone (+ prednisone) or enzalutamide. (A)
- 2.7.5.1 Clinicians should offer treatment with abiraterone (+ prednisone), cabazitaxel or enzalutamide to patients with metastatic castration resistant prostate cancer with good performance status who have received prior docetaxel chemotherapy. (A)
- 2.7.5.2 Abiraterone (+ prednisone) or enzalutamide may also be considered in patients who have not received docetaxel. (A)
- 2.7.5.3 Patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have predominantly bone metastases may benefit from radium-223. (A)
- 2.7.6.1 For men with castration resistant prostate cancer and bone metastases, treatment with zoledronic acid should be considered. Consider denosumab for men in whom zoledronic acid is contraindicated or not tolerated. (B)

Cookson et al., 2015 [2].

Siehe auch: Cookson et al. 2013 [3]

American Urological Association (AUA)

Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The purpose of this amendment is to incorporate relevant newly published literature to better provide a rational basis for the management of patients with castration-resistant prostate cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The AUA commissioned an independent group to conduct a systematic review and metaanalysis of the published literature on various therapies for CRPC.

Recherche/Suchzeitraum:

- The original systematic review and meta-analysis of the published literature yielded 303 articles published from 1996 through 2013. In April 2014, the CRPC guideline underwent amendment based on a second comprehensive literature search, which retrieved additional studies published between February 2013 and February 2014.

LoE/GoR

- When sufficient evidence existed, the body of evidence for a particular treatment was assigned a strength rating of A (high), B (moderate) or C (low). In the absence of sufficient evidence, additional information is provided as Clinical Principles and Expert Opinions.

Sonstige methodische Hinweise

- Guideline statements based on six index patients developed to represent the most common scenarios encountered in clinical practice were amended appropriately.
 - Asymptomatic or minimally-symptomatic mCRPC without prior docetaxel chemotherapy
 - Symptomatic mCRPC, good performance status, no prior docetaxel chemotherapy
 - Symptomatic mCRPC, poor performance status, no prior docetaxel chemotherapy
 - Symptomatic mCRPC, good performance status, prior docetaxel chemotherapy
 - Symptomatic mCRPC, poor performance status, prior docetaxel chemotherapy

Recommendations:

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])
- 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)

Symptomatic mCRPC, good performance status, 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])
- 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])
- 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)
- 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)

Symptomatic mCRPC, poor performance status, 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)
- 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)
- 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)
- 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)

- 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)

Symptomatic mCRPC, good performance status, 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])
- 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)
- 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)
- 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)

Symptomatic mCRPC, poor performance status, 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)

- 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)

Guideline Statements on Bone Health (not specific to any one index patient)

Several factors conspire to place the average patient with metastatic prostate cancer at a higher risk of bone complications. First, the median age of onset of the disease is in the late 60s, meaning that the average patient with metastatic disease may be in the 70s (or beyond), clearly a population at risk of physiologic, age-related decreases in bone mineral density. Secondly, a primary therapeutic intervention in patients with recurrent disease (i.e., ADT) is associated with progressive loss of bone mineral density, not infrequently to the point of measurable osteopenia or frank osteoporosis, increasing the patient's fracture risk, even in patients with non-metastatic disease.⁵⁴⁻⁵⁵ Finally, in patients with advanced disease, bones are the most common site of metastatic disease, with as many as 70% of patients at some point in their course demonstrating evidence of disease in this site.

- Guideline Statement 22: Clinicians should offer preventative treatment (e.g. supplemental calcium, vitamin D) for fractures and skeletal related events to CRPC patients. (Recommendation; Evidence Level Grade C)
- Guideline Statement 23: Clinicians may choose either denosumab or zoledronic acid when selecting a preventative treatment for skeletal related events for mCRPC patients with bony metastases. (Option; Evidence Level Grade C)

Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team, 2015 [1].

Prostate Cancer (Version 6)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

to describe the appropriate management and follow up strategies for prostate cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, nurses, pathologists, and pharmacists. Evidence was selected and reviewed by a working group comprised of members from the Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Utilization Unit

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline was originally developed in January, 2005. This guideline was revised in January 2009, January 2011, September 2013, and October 2014 and March 2015.

LoE/GoR

- Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations, no formal rating schemes for describing the strength of the recommendations are used. They rather describe, in conventional and explicit language,

the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including:

- Description of all known benefits and possible harms
- Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion
- Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

Stage M+ Castrate Resistant Disease (Indications include symptomatic disease or asymptomatic metastatic disease)

Management

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

Palliative Radiotherapy

- EBRT to symptomatic sites
- Strontium 89 (Metastron®) not recommended for routine use, but available for appropriate indications, including:
 - Multiple painful sites of bone metastases on both sides of diaphragm
 - Patient and/or tumor factors contraindicating the use of multiple fields of EBRT for palliation
 - Adequate bone marrow reserve (NB: Platelet count > 100)
 - No evidence of impending spinal cord compression
- No plans for systemic chemotherapy

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.

- 1st line options:
 - Abiraterone acetate 1g oral daily in combination with prednisone 5 mg oral twice daily (COUGAR 302) can be used prior to docetaxel.(54,55)
 - Docetaxel 75mg/m² IV every 3 weeks in combination with prednisone at a dose of 5 mg twice daily.⁵⁴
 - Enzalutamide (pending approval by Health Canada) (PREVAIL).(56)
- 2nd line options:
 - Post progression on docetaxel chemotherapy:
 - Abiraterone acetate⁵⁵ or enzalutamide (AFFIRM).(57,58)
 - Cabazitaxel 25mg/m² IV every 3 weeks in combination with prednisone 10 mg oral daily.⁵⁶
 - Radium 223 can be given to patients with symptomatic bony metastatic CRPC without visceral metastases (ALSYMPCA).(59,60) 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. Funding is currently being sought.
 - Patient selection is important. These patients should be discussed in multidisciplinary tumor board rounds.
 - Post progression on Abiraterone or Enzalutamide
 - Docetaxel chemotherapy
- Subsequent lines:
 - 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.
 - Docetaxel rechallenge or Mitoxantrone 12mg/m² every 3 weeks in combination with prednisone 5 mg oral twice a day may provide palliation.
 - Sipuleucel-T is not Health Canada approved
- 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.
- Bone targeted therapy: treatment with bisphosphonates bone targeted agents will be discussed below for patients with metastatic castrate resistant prostate cancer.
- 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.

Bone Health

All patients should ensure adequate calcium and vitamin D intake, using supplements if necessary.

- Metastatic patients, castrate resistant:
 - For patients with castrate resistant and evidence of bony metastatic disease, zoledronic acid 4 mg IV every 4 weeks(74) or denosumab 120 mg subcutaneously every 4 weeks.(77) Zoledronic acid can be considered for reduction in SREs.
 - Denosumab has demonstrated non-inferiority and superiority over zoledronic acid in prevention of SREs and can/should be considered as the first line option.(77) There is no documented survival benefit noted with either of these agents.
 - Dosing of zoledronic acid should be tailored to the patient's kidney function (starting dose to be based on creatinine clearance as per the CPS).
 - Patients should be continuously monitored to ensure adequate renal function.

- If patient clinic condition deteriorates and severe pain develops (narcotic analgesics are required) the routine administration of zoledronic acid bone targeted agents should be reviewed and potentially stopped.
- Osteonecrosis of the jaw has and hypocalcemia have been reported in association with the administration of zoledronic acid. Patients have to be monitored and with the appropriate precautions these complications can be prevented or managed in a timely fashion.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) am 08.08.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"]
2	(prostate or prostatic):ti,ab,kw and (cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or adenocarcinoma*):ti,ab,kw
3	(resistant or resistance):ti,ab,kw and (castrate or castration):ti,ab,kw
4	(CRPC):ti,ab,kw
5	(#2 and #3) or #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2013 to Aug 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.08.2018

#	Suchfrage
1	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[mh]
2	(prostate[tiab]) OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]
4	(castrate[tiab] OR castration[tiab]) AND resistant[tiab] OR resistance[tiab]
5	CRPC[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
8	((#7) AND ("2013/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.08.2018

#	Suchfrage
1	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[mh]
2	(prostate[tiab]) OR prostatic[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]
4	(castrate[tiab] OR castration[tiab]) AND resistant[tiab] OR resistance[tiab]
5	CRPC[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) 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

#	Suchfrage
	<i>recommendation*[ti]</i>
8	(((#7) AND ("2013/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Referenzen

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Prostate cancer; Version 6 [online]. 03.2015. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015. [Zugriff: 09.08.2018]. (Clinical Practice Guideline; Band GU-004). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf>.
2. **Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS.** Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. J Urol 2015;193(2):491-499.
3. **Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al.** Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. J Urol 2013;190(2):429-438.
4. **Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al.** EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2017;71(4):630-642.
5. **Department of Health.** Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer. [online]. 06.2015. Dublin (IRL): Department of Health; 2015. [Zugriff: 09.08.2018]. (National Clinical Guideline; Band 8). URL: <http://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/prostate/prostateguideline.pdf>.
6. **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langfassung, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf.
7. **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.
8. **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 vom 07. Juni 2018 - Abirateronacetat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Prostatakarzinom vom 19. Juni 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 16.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-704/2008-06-19-Protonen%20Prostata_BAnz.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 2015 - Abirateronacetat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 09.08.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/#tab/beschluesse>.

11. **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 04. Juli 2013 - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 09.08.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/#tab/beschlusse>.
12. **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) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 09.08.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/152/#tab/beschlusse>.
13. **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. Juni 2014 - Radium-223-dichlorid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 09.08.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/96/#tab/beschlusse>.
14. **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: 09.08.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/76/#tab/beschlusse>.
15. **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: 09.08.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/beschlusse>.
16. **Iacovelli R, Ciccacese 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.
17. **Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al.** Intermittent vs continuous androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1261-1269.
18. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Conford P, et al.** Guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2018. [Zugriff: 09.08.2018]. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
19. **National Collaborating Centre for Cancer.** Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. [Zugriff: 09.08.2018]. (Clinical guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG175>.
20. **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.
21. **Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM.** First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials. *BJU Int* 2017;119(6):831-845.

22. **Shameem R, Hamid MS, Xu KY, Wu S.** Comparative analysis of the effectiveness of abiraterone before and after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *World J Clin Oncol* 2015;6(4):64-72.
23. **Song P, Huang C, Wang Y.** The efficacy and safety comparison of docetaxel, cabazitaxel, estramustine, and mitoxantrone for castration-resistant prostate cancer: A network meta-analysis. *Int J Surg* 2018;56:133-140.
24. **Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, Gallagher M, Sartor O.** Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2017;33(11):1995-2008.
25. **Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoumi Y.** Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5291-5299.
26. **Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, et al.** Second-line hormonal therapy for men with chemotherapy-naïve, castration-resistant prostate cancer: American society of clinical oncology provisional clinical opinion. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1952-1964.
27. **Wang Y, Zhang H, Shen W, He P, Zhou Z.** Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(9):1751-1768.
28. **Zhao Y, Huang H, Chen C, Liu H, Liu H, Su F, et al.** Efficacy and safety of different interventions in castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2018;9(4):690-701.