

Zusammenfassende Dokumentation

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

(177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan

Vom 6. Juli 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	27
1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
B.	Bewertungsverfahren.....	46
1.	Bewertungsgrundlagen	46
2.	Bewertungsentscheidung	46
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
2.2	Nutzenbewertung	46
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	47
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	48
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	52
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	53
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	53
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	55
5.1	Stellungnahme der Novartis Radiopharmaceuticals GmbH	55
5.2	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	142
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	148

5.4	Stellungnahme der ITM Pharma Solutions GmbH	156
5.5	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	166
5.6	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	171
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	174
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN).....	182
5.9	Stellungnahme der DGHO, DGU	220
D.	Anlagen	247
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	247
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	263

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan am 21. Dezember 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 20. Dezember 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan 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 (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan (Pluvicto) gemäß Fachinformation

Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-) positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1) ²

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.07.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie mit oder ohne Androgenrezeptor-Hemmung:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation),

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

² Gemäß 4.2. der Fachinformation sollte die Identifikation von Patienten für die Behandlung mittels PSMA-Bildgebung erfolgen. Der Bewertungsausschuss hat am 20.06.2023 einen Anpassungsbedarf des EBM in Bezug auf (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan mitgeteilt.

- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms die Wirkstoffe Bicalutamib, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Enzalutamid, Abirateronacetat, Estramustin, Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantron, Olaparib als Monotherapie sowie in Kombination mit Abirateronacetat und Radium-223-dichlorid zur Verfügung. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das hormonsensitive Prostatakarzinom.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen Olaparib, Radium-223-dichlorid, Enzalutamid, Abirateronacetat und Cabazitaxel vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird unter einer Taxan-haltigen Chemotherapie in der Regel eine Therapie mit Docetaxel verstanden.

Ferner wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle Androgendeprivation (ADT) fortgeführt wird. Unter konventioneller Androgendeprivation wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

In den nationalen und internationalen Leitlinien umfassen die Therapieempfehlungen für das vorliegend formulierte Anwendungsgebiet eine Behandlung mit den Wirkstoffen Abirateronacetat, Cabazitaxel, Enzalutamid und Olaparib.

Es liegen jedoch keine Empfehlungen für eine bevorzugte Therapiesequenz vor, weshalb derzeit auch kein einheitlicher Behandlungsstandard für die Behandlungssituation laut vorliegendem Anwendungsgebiet benannt werden kann. Patienten, die bereits eine Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid als Therapie erhalten haben, kann in der weiteren Linie eine Sequenztherapie unter Berücksichtigung des bisher nicht verabreichten Wirkstoffes angeboten werden. Entsprechend der Leitlinien kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung (ARDT) nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine erneute Chemotherapie. Deswegen ist zu beachten, mit welcher Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung die Patienten zuvor bereits behandelt worden sind. Ferner empfehlen die Leitlinien, dass Patienten mit einem Progress unter einer neuen hormonellen Substanz ein Wechsel der Therapiestrategie unter Berücksichtigung Cabazitaxel oder Olaparib für Patienten mit BRCA 1/2 Mutation angeboten werden sollte.

Von dem Anwendungsgebiet sind auch Patienten umfasst, die z.B. aufgrund ihrer Erkrankungscharakteristika nicht für eine weitere ARDT und/ oder Taxan-haltige Therapie in Frage kommen oder für die regelhaft keine antineoplastischen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Somit stellt eine Best-Supportive-Care im Rahmen der patientenindividuellen Therapie eine weitere regelhafte Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die oben genannten Wirkstoffe Abirateronacetat, Cabazitaxel, Enzalutamid, Olaparib (Monotherapie) und Radium-223-dichlorid bewertet. Hierbei sind die teils unterschiedlichen Anwendungsgebiete zu berücksichtigen, die verschiedene Therapiesituationen sowie teils bestimmte Merkmale adressieren, z.B. einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung. Für Cabazitaxel wurde gegenüber Best-Supportive-Care ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 29.03.2012). In der Nutzenbewertung wurde Abirateronacetat gegenüber Best-Supportive-Care mit Beschluss vom 29.03.2012 mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet. Enzalutamid zeigte gegenüber Best-Supportive-Care einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 20.02.2014). Der Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid wurde für 2 Patientengruppen gegenüber der patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel bzw. gegenüber Best-Supportive-Care mit Beschluss vom 17.10.2019 als nicht belegt bewertet. Olaparib als Monotherapie erhielt mit Beschluss

vom 03.06.2021 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel.

Bei Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Predniso(lo)n handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 16.12.2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Olaparib in Kombination mit Abirateronacetat und Predniso(lo)n für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insbesondere aufgrund der offenen Frage zur Therapiesequenz und dem Stellenwert der Vortherapie für die folgende Therapieentscheidung wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die unter Auswahl von Abirateronacetat, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib und Best-Supportive-Care erfolgen soll.

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.

Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu. Eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie wird vorausgesetzt (z.B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

a1) Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a2) Erwachsene, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetat zur Behandlung erwachsener Männer mit kastrationsresistentem metastasiertem Prostatakarzinom (mCRPC) nach vorheriger Behandlung mit ARDT und einer taxanhaltigen Chemotherapie legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie VISION (Datenschnitt vom 27.01.2021) vor, welche seit Mai 2018 in 86 Studienzentren, insbesondere in Europa und Nordamerika, mit insgesamt 831 Patienten durchgeführt wird.

Bei der Studie VISION handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie, in der (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetat unter Fortführung der bestehenden Androgendeprivationstherapie (ADT) und patientenindividueller Therapie gegenüber der alleinigen Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit progredientem mCRPC und einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 eingeschlossen, welche bereits mit mindestens 1 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor und 1 bis 2 taxanbasierte Chemotherapien behandelt worden sind. Es erfolgte eine Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder in den Interventionsarm (N = 551) oder den Vergleichsarm (N = 280).

Patienten, die in der Vortherapie 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn für diese gemäß Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes eine weitere taxanbasierte Chemotherapie bspw. aufgrund von geriatrischer oder gesundheitsbezogener Gebrechlichkeit oder Intoleranz nicht infrage kam. Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie überdies an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten.

Eine Behandlung mit Lutetium-177 erfolgte für bis zu 6 Zyklen entsprechend der Fachinformation. Eine bestehende ADT musste während der Studie fortgeführt werden. Die patientenindividuelle Therapie wurde für jeden Patienten nach dem Ermessen der Ärztin oder des Arztes vor der Randomisierung festgelegt und konnte in beiden Behandlungsarmen während der Studie angepasst werden. Eine zytotoxische Chemotherapie (z. B. taxanbasierte Chemotherapien), systemische Therapien mit anderen Radioisotopen (z. B. Radium-223) und andere Prüfpräparate (z. B. Olaparib, welches bei Beginn der Studie VISION nicht für die Behandlung des mCRPC zugelassen war), waren in der Studie VISION nicht erlaubt. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten an einer bis zu 2-jährigen Langzeitnachbeobachtung bis zum Studienende teilnehmen.

Primäre Endpunkte der Studie waren das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen

In der Studie VISION wurde im Vergleichsarm nach Beginn der Studie eine erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen festgestellt. Eine Teilnahme an der Langzeitbeobachtung war für Patienten mit zurückgezogener Einwilligung jedoch möglich.

Auswertungspopulationen

Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vor, die auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs.

280 Patienten im Vergleichsarm) basieren. Die Auswertungen für die Endpunkte der Nebenwirkungen basieren auf denjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (529 Patienten im Interventionsarm vs. 205 Patienten im Vergleichsarm). Im Vergleichsarm haben insgesamt 79 (28,2 %) Patienten keine Studienmedikation erhalten; im Interventionsarm haben mit 18 (3,3 %) wesentlich weniger Patienten keine Studienmedikation erhalten. Der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt >15 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Im Gegensatz zu den anderen Endpunkten wurde das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Dabei gehen auch diejenigen Patienten in die Auswertung ein, die ihre Einwilligung zur Behandlung zwar zurückgezogen haben, aber einverstanden waren, an der Langzeitbeobachtung der Studie teilzunehmen. Daher sind die im Dossier für die Nutzenbewertung vorgelegten Auswertungen mit Ausnahme der Auswertung zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Um dem Umstand der erhöhten Häufigkeit zurückgezogener Einwilligungen zu begegnen, wurde das Studienprotokoll dahingehend angepasst, dass Patienten, die in der Vorbehandlung 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, nur noch in die Studie eingeschlossen wurden, wenn die Prüferin oder der Prüfer eine fehlende Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie feststellte. Aus dieser Protokolländerung (Version 3.0, 01.04.2019; für alle Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) ergibt sich zusätzlich zu der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) eine weitere Auswertungspopulation, in welche Patienten eingehen, die ab dem 05.03.2019 unter Version 3.0 des Studienprotokolls randomisiert wurden. Für diese letztgenannte Teilpopulation von 385 Patienten im Interventionsarm und 196 Patienten im Vergleichsarm reicht der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vollständige Daten und Auswertungen nach. Der differentielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt zwischen den Behandlungsarmen 12,1 Prozentpunkte (16 [4,2 %] vs. 32 [16,3 %] Patienten) und ist damit geringer als in der Gesamtpopulation.

Es bleibt darüber hinaus jedoch anzumerken, dass sich die Therapielandschaft beim mCRPC seit Studienbeginn gewandelt hat. Es ist davon auszugehen, dass in die Studie VISION auch Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA)-Mutation eingeschlossen wurden. Für diese Patienten wäre nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Monotherapie mit Olaparib die geeignete Therapieoption gewesen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die geeignete bzw. nicht geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, vorgenommen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass neben Enzalutamid, Abirateron und BSC weitere Therapieoptionen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorthherapie) - wie Cabazitaxel und Olaparib - umfasst sind. Laut IQWiG-Dossierbewertung erlaube die Studie VISION jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Zudem bezeichnen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Stellungnahmeverfahren die Subgruppe der Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, als biologisch und klinisch distinkte

Patientenpopulation verglichen mit Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Daher erachtet es der G-BA als sachgerecht, eine Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen in Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a1)) und Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a2)).

- a1) Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache und wurde als einziger Endpunkt bis zum Studienende erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und der radiographischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung gemäß den PCWG3-Kriterien oder dem Tod beliebiger Ursache. Unter (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie ist das rPFS in der Gesamtpopulation im Vergleich zu einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie statistisch signifikant verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

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

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE)

Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung einem der folgenden Ereignisse:

- Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch

- Rückenmarkskompression
- Tumorbezogener orthopädischer Eingriff
- Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse, die auf denjenigen Patienten basieren, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, können herangezogen werden. Im Gegensatz zur Gesamtpopulation liegt für diese Patienten der differenzielle Anteil an nicht in die Bewertung eingegangenen Patienten bei < 15 Prozentpunkten. Darüber hinaus werden jeweils nur die Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen, die keine Todesfälle berücksichtigen.

Für die Einzelkomponenten Rückenmarkskompression und Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie. Für die Einzelkomponenten neuer symptomatischer Knochenbruch und tumorbezogener orthopädischer Eingriff zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Für die vorliegende Bewertung wird das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt herangezogen, dass einen deutlichen Vorteil von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie aufzeigt.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte stärkster Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g, und Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, sind die Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen beträgt sowohl für die Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch die Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) > 15 Prozentpunkte. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich hinsichtlich der Morbidität deutliche Vorteile für (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie im Vergleich zur ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden.

Lebensqualität

FACT-P

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-P, beträgt der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen sowohl für die Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch die Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) > 15 Prozentpunkte. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Bei den in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers eingereichten Daten zu den Nebenwirkungsendpunkten schwere UEs, schwerwiegende UEs (SUE), Abbruch wegen UEs, Myelosuppression, Mundtrockenheit, Akutes Nierenversagen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Harnwegsinfektion, die auf Ergebnissen der Patienten beruhen, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, beträgt der differenzielle Anteil an nicht in die Auswertungen eingegangenen Patienten für diese Teilpopulation < 15 Prozentpunkte, sodass diese herangezogen werden können.

SUEs

Für den Endpunkt schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie.

schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bezüglich der Myelosuppression (schwere UEs), Mundtrockenheit (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) sowie Harnwegsinfektion (UEs). Im Detail zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bezüglich des akuten Nierenversagens (SUEs).

In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil bei den SUEs und im Detail bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach mindestens 2 Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie VISION vor. In der Studie VISION wurde (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen.

Mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ergibt sich neben der Gesamtpopulation eine in weiten Teilen auswertbare Teilpopulation, da der differentielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen < 15 Prozentpunkte beträgt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) als auch der Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) ein deutlicher Vorteil zugunsten von (177Lu)

Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie unter Betrachtung des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten der Teilpopulation. Für die Endpunkte Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation insgesamt ein Vorteil aufgrund der Vermeidung von SUEs feststellen. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile.

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ebenfalls insgesamt ein Vorteil festzustellen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für (177)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studie VISION für die relevante Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden.

Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers zu dieser Teilpopulation wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotential der Studie VISION als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotential aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zur Zensurierung als niedrig eingestuft.

Bei dem kombinierten Morbiditätsendpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse wird das Verzerrungspotential unter Berücksichtigung von Unsicherheiten hinsichtlich der Nachbeobachtung von Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, als hoch eingestuft.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotential insbesondere aufgrund großer Unterschiede nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kommt das offene Studiendesign und die daraus resultierende fehlende Verblindung in der Einschätzung des Verzerrungspotentials hinzu.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das

Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

a2) Erwachsene für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Die vorliegenden Daten erlauben keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach vorheriger Behandlung mit ARDT und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, ist ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Wirkstoffs für den Wirkstoff (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan:

„Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-) positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.“

Der G-BA erachtet es auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als sachgerecht, zwei Patientengruppen entsprechend ihrer patientenindividuellen Eignung für folgende Therapieoptionen zu bilden:

a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

a1) Erwachsene für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

a2) Erwachsene, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateron in Kombination mit Predniso(lo)n, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib und Best-Supportive-Care (BSC) unter Berücksichtigung der Vortherapie.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie VISION vor. In dieser randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie wurden Patienten mit vorbehandeltem mCRPC im Verhältnis 2:1 in den Behandlungs- ((177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan unter Fortführung der bestehenden Androgendeprivationstherapie (ADT) und patientenindividuelle Therapie) sowie den

Kontrollarm (alleinige Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividuelle Therapie) randomisiert.

In die Studie wurden insgesamt 831 erwachsene Patienten mit mCRPC eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium bereits eine Androgen-Rezeptor-gerichtete Therapie (ARDT) und ein Taxan erhalten hatten und einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 aufwiesen. Die im Dossier für die Nutzenbewertung eingereichten Daten waren, bis auf das Gesamtüberleben, aufgrund der erhöhten Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen nicht auswertbar. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer geeignete Daten zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen nachgereicht.

Zu a1)

In den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zeigen sich deutliche Vorteile zugunsten von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein Vorteil.

Im Ergebnis stellt der G-BA für (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit vorbehandeltem mCRPC fest.

Trotz gewisser Unsicherheit in den Endpunkten der Morbidität und der Nebenwirkungen resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise durch das niedrige Verzerrungspotential im Gesamtüberleben ein Hinweis für einen Zusatznutzen.

Zu a2)

Für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten mit PSMA-positivem, metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach vorheriger Behandlung mit ARDT und einer taxanhaltigen Chemotherapie, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, können anhand der Studie VISION keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden, da weder Cabazitaxel noch Olaparib im Rahmen der patientenindividuellen Therapie eingesetzt wurde.

Ein Zusatznutzen von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie ist für Teilpopulation a2) somit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet, die folgend mit den hauptsächlichen Gründen darlegt werden.

Die Darstellung der spezifischen Aufgreifzeiträume von Arzneimittelverordnungen für die Schätzung der Patientenzahlen im Jahr 2020 sowie die Hochrechnung von Anteilswerten auf männliche GKV-Versicherte sind nicht vollständig nachvollziehbar, wodurch sich zum einen durch die Unklarheiten bezüglich der Aufgreifzeiträume eine Unterschätzung der Patientenzahlen nicht ausschließen lässt und sich zum anderen aufgrund der Unsicherheiten in der Hochrechnung auf GKV-Versicherte eine geringfügig höhere Patientenzahl ergibt.

Hinzu kommen Unklarheiten bei der Übertragbarkeit der Anteilswerte auf die vorliegende Zielpopulation der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, welche daher rühren, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen und die darauf basierenden Anteilswerte auf Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom beruhen.

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 Pluvicto (Wirkstoff: (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juni 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan 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.

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

Patienten sollten für die Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan mittels PSMA-Bildgebung identifiziert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen, den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2023) sowie auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (Stand: 20. Dezember 2022).

Die Anwendung von (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan ist auf maximal 6 Gaben/Dosen begrenzt.

(177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan ist nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Der Preis des Arzneimittels wird daher den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier entnommen. Der Unternehmer gibt in Modul 3 seines Dossiers einen Herstellerabgabepreis inkl. 19 % Mehrwertsteuer in Höhe von 26 180,00 € an.

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan ³	1 x alle 6 Wochen	6,0	1	6,0
<i>Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
<i>Androgenrezeptor-Hemmung: Enzalutamid</i>				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Androgenrezeptor-Hemmung: Abirateron + Prednison oder Prednisolon</i>				
Abirateron	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>				
Degarelix,	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0

³ (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan wird laut Fachinformation bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen gegeben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Abirateron	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Enzalutamid + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Degarelix,	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
<i>Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>				
Cabazitaxel	1 x alle 3 Wochen	17,4	1	17,4
Prednisolon oder Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
<i>Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation) + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2,0	1	2,0
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>				
Best-Supportive-Care ⁴	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Männer zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,79 m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg).⁴ Daraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

⁴ Bei einem Vergleich von (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat	7 400 MBq	7 400 MBq	1 x 7 400 MBq	6,0	6 x 7 400 MBq
<i>medikamentöse Androgendeprivation (ADT)</i>					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
<i>Androgenrezeptor-Hemmung: Enzalutamid</i>					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1 460,0 x 40 mg
<i>Androgenrezeptor-Hemmung: Abirateron + Prednison oder Prednisolon</i>					
Abirateron	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460,0 x 250 mg
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Abirateron	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1 460,0 x 250 mg
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
<i>Enzalutamid + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365,0	1 460,0 x 40 mg
<i>Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>					
Cabazitaxel	25 mg/m ² KG = 51 mg	51 mg	1 x 60 mg	17,4	17,4 x 60 mg
Prednisolon oder Prednison	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365 x 10 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
<i>Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation) + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>					
Olaparib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365,0	1 460 x 150 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>					
Best-Supportive-Care ⁴	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.

Kosten der Arzneimittel:

Zu bewertendes Arzneimittel					
Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Herstellera bgabepreis)	Mehrwertsteuer (19%)		Kosten des Arzneimittels
(¹⁷⁷ Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan 7 400 MBq ⁵	1 ILO/ INF	22 000,00 €	4180,00 €		26 180,00 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
<i>Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs</i>					
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monats Depot Implant	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 193,29 €	2,00 €	127,91 €	3 063,38 €
Abirateron 250 mg	120 TAB	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €
Prednisolon 10 mg ⁶	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
Prednison 10 mg ⁶	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monats Depot Implant	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Abirateron 250 mg	120 TAB	137,72 €	2,00 €	16,00 €	119,72 €

⁵ Für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan existiert kein Apothekenabgabepreis, stattdessen wird hier der Preis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer herangezogen. Der Preis des Arzneimittels basiert auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Stand vom 20.12.2022.

⁶ Festbetrag

Olaparib 150 mg	112 FTA	4 945,66 €	2,00 €	478,56 €	4 465,10 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 193,29 €	2,00 €	127,91 €	3 063,38 €
Cabazitaxel 60 mg	1 IFK	1 149,16 €	2,00 €	54,00 €	1 093,16 €
Prednisolon 10 mg ⁶	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
Prednison 10 mg ⁶	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Best-Supportive-Care ⁴	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: PLI = Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, FER = Fertigspritzen, IMP = Implantat, TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel, FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat, ILO = Injektionslösung, INF = Infusionslösung					

Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan eingesetzt werden können

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 20. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 9. Januar 2023 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 (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. April 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Mai 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2023 statt.

Mit Schreiben vom 23. Mai 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Juni 2023 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Mai 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2023 23. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. Mai 2023 20. Juni 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan (Prostatakarzinom, in Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMA-positiv, metastasiert, kastrationsresistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie)

Vom 6. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juli 2023 (BAnz AT 25.08.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan wie folgt ergänzt:**

(177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan

Beschluss vom: 6. Juli 2023

In Kraft getreten am: 6. Juli 2023

BAnz AT 14.09.2023 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2022):

Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-) positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation),
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie mit oder ohne Androgenrezeptor-Hemmung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a1) Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a2) Erwachsene, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

a1) Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil bei beim Endpunkt symptomatisches skelettbezogenes Ereignis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in SUEs. Im Detail Vor- und Nachteile in einzelnen spezifischen UEs.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie Vision: (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan + ADT + patientenindividuelle Therapie⁸ vs. ADT + patientenindividuelle Therapie²

Randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase III Studie

Die Ergebnisse basieren auf der Teilpopulation der Patienten randomisiert ab dem 05.03.2019.

Mortalität

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxeta n + ADT + patientenindividuelle Therapie	ADT + patientenindividuelle Therapie	Intervention vs. Kontrolle

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-01) und dem Addendum (A23-46), sofern nicht anders indiziert.

⁸ umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung

	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
Gesamtpopulation ⁹	551	15,3 [14,2; 16,9] 343 (62,3)	280	11,3 [9,8; 13,5] 187 (66,8)	0,62 [0,52; 0,74]; <0,001 AD: 4,0 Monate
Teilpopulation (Patienten randomisiert ab 05.03.2019)	385	14,6 [13,2; 16,0] 240 (62,3)	196	10,5 [8,5; 13,6] 129 (65,8)	0,63 [0,5; 0,78]; < 0,001 AD: 4,1 Monate

Morbidität

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvipivotidtetra- xetan + ADT + patientenindividuelle Therapie		ADT + patientenindividuelle Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI]; p- Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben¹⁰					
radiographisches progressionsfreies Überleben	385	8,7 [8,34; 10,48] 254 (66,0)	196	3,5 [2,43; 3,98] 93 (47,4)	0,42 [0,32; 0,54]; < 0,001 AD: 5,2 Monate

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvipivotidtetra- xetan ADT + patientenindividuelle Therapie	ADT + patientenindividuelle Therapie	Intervention vs. Kontrolle

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-01) basierend auf der Gesamtpopulation des Datenschnitts vom 27.01.2021

¹⁰ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu (177Lu)Lutetiumvipivotidtetra-xetan vom 08.05.2023

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Symptomatische skelettbezogene Ereignisse					
Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis	385	n. e. 60 (15,6)	196	n. e. 34 (17,3)	0,36 [0,23; 0,56]; <0,001
Endpunktkomponente					
Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch	385	n. e. 16 (4,2)	196	n. e. 1 (0,5)	4,27 [0,56; 32,72]; 0,129
Rückenmarks- kompression	385	n. e. 7 (1,8)	196	n. e. 12 (6,1)	0,14 [0,05; 0,38]; <0,001
Tumorbezogener orthopädischer Eingriff	385	n. e. 10 (2,6)	196	n. e. 3 (1,5)	0,64 [0,16; 2,47]; 0,509
Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen	385	n. e. 54 (14,0)	196	n. e. 31 (15,8)	0,39 [0,25; 0,63]; <0,001
Schmerz (BPI-SF)					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) ^c	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a- g) ^c	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
Gesundheitszustand					
EQ-5D-VAS ^d	Keine geeigneten Daten vorhanden.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan + ADT + patientenindividuelle Therapie			ADT + patientenindividuelle Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn	Änderung zum	N	Werte Studien- beginn	Änderung zum	Mittelwert- differenz [95 %-KI]

		MW (SD)	Auswertungszeitpunkt MW (SE)		MW (SD)	Auswertungszeitpunkt MW (SE)	p-Wert Hedges' g
FACT-P^e							
	Keine geeigneten Daten vorhanden.						

Nebenwirkungen^f

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan + ADT + patientenindividuelle Therapie		ADT + patientenindividuelle Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	366	0,69 [0,66; 0,76] 361 (98,6)	167	0,72 [0,53; 0,92] 143 (85,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	366	18,20 [n. b.; n. b.] 129 (35,2)	167	13,34 [n. b.; n. b.] 44 (26,3)	0,64 [0,45; 0,91]; 0,013
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	366	8,08 [6,77; 11,5] 187 (51,1)	167	6,05 [n. b.; n. b.] 59 (35,3)	0,79 [0,58; 1,07]; 0,121
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	366	n. e. 63 (17,2)	167	n. e. 14 (8,4)	0,98 [0,54; 1,77]; 0,940
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Myelosuppression (SMQ ^g , schwere UEs)	366	n. e. 88 (24,0)	167	n. e. 10 (6,0)	2,16 [1,11; 4,19]; 0,020
Mundtrockenheit (PT, UEs)	366	n. e. 142 (38,8)	167	n. e. 2 (1,2)	26,06 [6,45; 105,33]; <0,001

Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs)	366	n. e. 4 (1,1)	167	n. e. 5 (3,0)	0,18 [0,05; 0,74]; 0,009
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	366	1,97 [1,71; 2,56] 277 (75,7)	167	6,47 [n. b.; n. b.] 59 (35,3)	2,04 [1,54; 2,70]; < 0,001 AD: 4,5 Monate
Harnwegsinfektion (PT, UEs)	366	n. e. 45 (12,3)	167	n. e. 1 (0,6)	11,53 [1,58; 84,10]; 0,002
^a Effekt und KI: Cox- Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L), Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1 vs. 2) und Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor als Teil der Studienmedikation zu Beginn der Studie (ja vs. nein). Für Endpunkte der Nebenwirkungen unstratifiziert. ^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10). ^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). ^e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um $\geq 23,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 156). ^f Gemäß Studienprotokoll Version 3.0 sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings wurden unter UEs 10 (2,7 %) vs. 2 (1,2 %) Patienten mit Ereignis für die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ dokumentiert. ^g SMQ „Haematopoetische Zytopenien“. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC= Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

a2) Erwachsene, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

- a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

ca. 1 500 bis 2 400 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 Pluvicto (Wirkstoff: (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juni 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und 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.

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

Patienten sollten für die Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan mittels PSMA-Bildgebung identifiziert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
(177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan ¹¹	157 080,00 €
<i>Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs</i>	
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt in Kombination mit GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist:	158 363,62 € - 159 219,00 €
<i>Androgenrezeptor-Hemmung: Enzalutamid</i>	
Enzalutamid	39 933,35 €
Gesamt in Kombination mit GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist und Enzalutamid:	198 296,97 € - 199 152,35 €
<i>Androgenrezeptor-Hemmung: Abirateron + Prednison oder Prednisolon</i>	
Abirateron	1 456,59 €
Prednison	67,20 €
Prednisolon	55,74 €
Gesamt in Kombination mit GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist und Abirateron + Prednison oder Prednisolon:	159 875,95 € - 160 742,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>	
Abirateron	1 456,59 €
Prednison	67,20 €
Prednisolon	55,74 €
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt:	2 795,95 € - 3 662,79 €
<i>Enzalutamid + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>	
Enzalutamid	39 933,35 €

¹¹ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Pluvicto®.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt:	41 216,97 € - 42 072,35 €
<i>Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>	
Cabazitaxel	19 020,98 €
Prednison	67,20 €
Prednisolon	55,74 €
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt:	20 360,34 € - 21 227,18 €
<i>Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation) + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>	
Olaparib	58 205,77 €
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € - 2 139,00 €
Gesamt:	59 489,39 € - 60 344,77 €
<i>Best-Supportive-Care (BSC)</i>	
Best-Supportive-Care ¹²	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient / Jahr	Kosten/ Patient / Jahr
Cabazitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der

¹² Bei einem Vergleich von (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan zur Behandlung des PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gem. 5. Kapitel § 19 Verfo vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

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

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

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

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 14. September 2023
BAnz AT 14.09.2023 B2
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
(¹⁷⁷Lu) Lutetiumvivotidtraxetan
(Prostatakarzinom, in Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMA-positiv,
metastasiert, kastrationsresistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und
taxanbasierter Chemotherapie)**

Vom 6. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juli 2023 (BAnz AT 25.08.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvivotidtraxetan wie folgt ergänzt:

(¹⁷⁷Lu) Lutetiumvivotidtraxetan

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2022):

Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation),
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie.

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



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von (177Lu) Lutetiumvivotidtraxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie mit oder ohne Androgenrezeptor-Hemmung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a1) Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

- a2) Erwachsene, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil beim Endpunkt symptomatisches skelettbezogenes Ereignis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in SUEs. Im Detail Vor- und Nachteile in einzelnen spezifischen UEs.

Erläuterungen:

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

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

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

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

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie Vision: (177Lu) Lutetiumvivotidtraxetan + ADT + patientenindividuelle Therapie² vs. ADT + patientenindividuelle Therapie²

Randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase III Studie

Die Ergebnisse basieren auf der Teilpopulation der Patienten randomisiert ab dem 5. März 2019.

Mortalität

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvivotidtraxetan + ADT + patienten- individuelle Therapie		ADT + patientenindividuelle Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
Gesamtpopulation ³	551	15,3 [14,2; 16,9] 343 (62,3)	280	11,3 [9,8; 13,5] 187 (66,8)	0,62 [0,52; 0,74]; < 0,001 AD: 4,0 Monate
Teilpopulation (Patienten randomisiert ab 5. März 2019)	385	14,6 [13,2; 16,0] 240 (62,3)	196	10,5 [8,5; 13,6] 129 (65,8)	0,63 [0,5; 0,78]; < 0,001 AD: 4,1 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-01) und dem Addendum (A23-46), sofern nicht anders indiziert.

² umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-0) basierend auf der Gesamtpopulation des Datenschnitts vom 27. Januar 2021



Morbidität

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvipivotidetraxetan + ADT + patienten- individuelle Therapie		ADT + patientenindividuelle Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b

Progressionsfreies Überleben⁴

radiographisches progressions- freies Überleben	385	8,7 [8,34; 10,48] 254 (66,0)	196	3,5 [2,43; 3,98] 93 (47,4)	0,42 [0,32; 0,54]; < 0,001 AD: 5,2 Monate

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvipivotidetraxetan + ADT + patienten- individuelle Therapie		ADT + patientenindividuelle Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Symptomatisches skelettbezo- genes Ereignis	385	n. e. 60 (15,6)	196	n. e. 34 (17,3)	0,36 [0,23; 0,56]; < 0,001

Endpunktkomponente

Neuer symptomatischer pa- thologischer Knochenbruch	385	n. e. 16 (4,2)	196	n. e. 1 (0,5)	4,27 [0,56; 32,72]; 0,129
Rückenmarkskompression	385	n. e. 7 (1,8)	196	n. e. 12 (6,1)	0,14 [0,05; 0,38]; < 0,001
Tumorbezogener orthopädi- scher Eingriff	385	n. e. 10 (2,6)	196	n. e. 3 (1,5)	0,64 [0,16; 2,47]; 0,509
Notwendigkeit einer Strah- lentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen	385	n. e. 54 (14,0)	196	n. e. 31 (15,8)	0,39 [0,25; 0,63]; < 0,001

Schmerz (BPI-SF)

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) ^c	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) ^c	Keine geeigneten Daten vorhanden.				

Gesundheitszustand

EQ-5D-VAS ^d	Keine geeigneten Daten vorhanden.				

⁴ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu (177Lu) Lutetiumvipivotidetraxetan vom 8. Mai 2023.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan + ADT + patienten- individuelle Therapie			ADT + patientenindividuelle Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungs- zeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswer- tungs- zeitpunkt MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
FACT-P ^e	Keine geeigneten Daten vorhanden.						

Nebenwirkungen^f

Endpunkt	(177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan + ADT + patienten- individuelle Therapie			ADT + patientenindividuelle Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		HR [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)							
	366	0,69 [0,66; 0,76] 361 (98,6)		167	0,72 [0,53; 0,92] 143 (85,6)		–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)							
	366	18,20 [n. b.; n. b.] 129 (35,2)		167	13,34 [n. b.; n. b.] 44 (26,3)		0,64 [0,45; 0,91]; 0,013
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)							
	366	8,08 [6,77; 11,5] 187 (51,1)		167	6,05 [n. b.; n. b.] 59 (35,3)		0,79 [0,58; 1,07]; 0,121
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen							
	366	n. e. 63 (17,2)		167	n. e. 14 (8,4)		0,98 [0,54; 1,77]; 0,940
Spezifische unerwünschte Ereignisse							
Myelosuppression (SMQ ^g , schwere UEs)	366	n. e. 88 (24,0)		167	n. e. 10 (6,0)		2,16 [1,11; 4,19]; 0,020
Mundtrockenheit (PT, UEs)	366	n. e. 142 (38,8)		167	n. e. 2 (1,2)		26,06 [6,45; 105,33]; < 0,001
Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs)	366	n. e. 4 (1,1)		167	n. e. 5 (3,0)		0,18 [0,05; 0,74]; 0,009
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts (SOC, UEs)	366	1,97 [1,71; 2,56] 277 (75,7)		167	6,47 [n. b.; n. b.] 59 (35,3)		2,04 [1,54; 2,70]; < 0,001 AD: 4,5 Monate
Harnwegsinfektion (PT, UEs)	366	n. e. 45 (12,3)		167	n. e. 1 (0,6)		11,53 [1,58; 84,10]; 0,002

a Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L), Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1 vs. 2) und Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor als Teil der Studienmedikation zu Beginn der Studie (ja vs. nein). Für Endpunkte der Nebenwirkungen unstratifiziert.

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

c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).



- d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
- e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um $\geq 23,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 156).
- f Gemäß Studienprotokoll Version 3.0 sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings wurden unter UEs 10 (2,7 %) vs. 2 (1,2 %) Patienten mit Ereignis für die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ dokumentiert.
- g SMQ „Haematopoetische Zytopenien“.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- a2) Erwachsene, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

- a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

ca. 1 500 bis 2 400 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 Pluvicto (Wirkstoff: (177Lu) Lutetiumvipivotid-tetraxetan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juni 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotid-tetraxetan soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und 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.

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

Patienten sollten für die Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotid-tetraxetan mittels PSMA-Bildgebung identifiziert werden.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
(177Lu) Lutetium vipivotidetraxetan ⁵	157 080,00 €
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs	
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt in Kombination mit GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist:	158 363,62 € – 159 219,00 €
Androgenrezeptor-Hemmung: Enzalutamid	
Enzalutamid	39 933,35 €
Gesamt in Kombination mit GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist und Enzalutamid:	198 296,97 € – 199 152,35 €
Androgenrezeptor-Hemmung: Abirateron + Prednison oder Prednisolon	
Abirateron	1 456,59 €
Prednison	67,20 €
Prednisolon	55,74 €
Gesamt in Kombination mit GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist und Abirateron + Prednison oder Prednisolon:	159 875,95 € – 160 742,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)	
Abirateron	1 456,59 €
Prednison	67,20 €
Prednisolon	55,74 €
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt:	2 795,95 € – 3 662,79 €
Enzalutamid + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)	
Enzalutamid	39 933,35 €
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt:	41 216,97 € – 42 072,35 €
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)	
Cabazitaxel	19 020,98 €
Prednison	67,20 €
Prednisolon	55,74 €
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt:	20 360,34 € – 21 227,18 €

⁵ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Pluvicto®.



Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation) + medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT)

Olaparib	58 205,77 €
Medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT): GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € – 2 139,00 €
Gesamt:	59 489,39 € – 60 344,77 €

Best-Supportive-Care (BSC)

Best-Supportive-Care ⁶	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/Patient/ Jahr
Cabazitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan zur Behandlung des PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gemäß dem 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

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

II.

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

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

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

⁶ Bei einem Vergleich von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Dezember 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Wir(177Lu) Lutetiumvivotidtraxetan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 16. Juni 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften 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 Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vipivotidtraxetan (Prostatakarzinom, Kombination mit A



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vipivotidtraxetan (Prostatakarzinom, Kombination mit Androgendeprivationstherapie, PSMA-positiv, metastasiert, kastrationsresistent, Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vipivotidtraxetan
- **Handelsname:** Pluvicto
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.04.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.05.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-01-15-D-894)

Modul 1

(PDF 725,23 kB)

Modul 2

(PDF 627,80 kB)

Modul 3A

(PDF 1,91 MB)

Modul 4A

(PDF 21,09 MB)

Modul 4A Anhang 4H

(PDF 5,19 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/915/>

17.04.2023 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lutetiumvipivotid-tetraxetan (Pluvicto)

Pluvicto wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen (PSMA)-positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem PSMA-positiven, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) nach vorheriger Behandlung mit ARDT (androgen receptor-directed therapy) und einer taxanhaltigen Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lutetium (177Lu)-Vipivotid-Tetraxetan in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie mit oder ohne Androgenrezeptor-Hemmung:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorthherapie; unter Auswahl von

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation),
- Best-Supportive-Care

Stand der Information: November 2022

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.04.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,04 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.05.2023
 - Mündliche Anhörung: 22.05.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften 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 **08.05.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lutetium (177Lu) Vipivotidtraxetan - 2023-01-15-D-894*). 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 VerO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.05.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lutetium (¹⁷⁷Lu) Vipivotidtraxetan (Prostatakarzinom, Kombination mit A
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. Mai 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan**

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Radiopharmaceuticals GmbH	08.05.2023
Bayer Vital GmbH	28.04.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	05.05.2023
ITM Pharma Solutions GmbH	05.05.2023
Lilly Deutschland GmbH	05.05.2023
Astellas Pharma GmbH	08.05.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.05.2023
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	08.05.2023
DGHO, DGU	08.05.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Radiopharmaceuticals GmbH						
Hr. Dr. Holler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Skorupa	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Marx	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Jost	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bayer Vital GmbH						
Fr. El Hadouchi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Beinhauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Schubert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Hahmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
ITM Pharma Solutions GmbH						
Hr. Dr. Bernhardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Rämisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Lehmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Astellas Pharma GmbH						
Hr. Renninger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Pfister	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussiliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)						
Hr. Prof. Dr. Lapa	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Freesmeyer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
DGHO, DGU						
Hr. Prof. Dr. Grimm	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Prof. von Amsberg	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Datum	08. Mai 2023
Stellungnahme zu	(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan/Pluvicto® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen Membranantigen-(PSMA-)positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Vorgangsnummer: 2023-01-15-D-894 Dossierbewertung (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-01. Version: 1.0. Stand: 12.04.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1538
Stellungnahme von	Novartis Radiopharmaceuticals GmbH Roonstr. 25 90429 Nürnberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1 Gesamtschau: Konsistente Ergebnisse sowohl für Patienten der Studie VISION, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, als auch für alle randomisierten Patienten ermöglichen die Ableitung eines quantifizierbaren, erheblichen Zusatznutzens Die Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nimmt zum IQWiG-Bericht Nr. 1538 zur Dossierbewertung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan Stellung [1] und greift die Anregungen zur Vorlage der Ergebnisse einer Teilpopulation (Patienten der Studie VISION, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) auf. Die Ergebnisse dieser Teilpopulation sind konsistent zu den im Dossier präsentierten Ergebnissen für die Gesamtpopulation [2]. Die Darstellung aller Ergebnisse unabhängig von der methodischen Bewertung durch das IQWiG ermöglicht eine ganzheitliche Bewertung der Ergebnisse der Studie VISION aus unterschiedlichen Perspektiven (Patienten, Ärzteschaft, Krankenkassen, G-BA). Auf Endpunktebene ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 1):	a1) <u>Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u> <u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach mindestens 2 Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie VISION vor. In der Studie VISION wurde (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen. Mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ergibt sich neben der Gesamtpopulation eine in weiten Teilen auswertbare Teilpopulation, da der differentielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen < 15 Prozentpunkte beträgt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) als auch der Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)

Tabelle 1: Gesamtschau der Ergebnisse aus der Studie VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)

Endpunkt (-kategorie)	Effektrichtung/ Verzerrungspotenzial	Zusammenfassung
Mortalität	--	Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben
Morbidität		
Radiographisches progressionsfreies Überleben	--	Vorteil hinsichtlich Zeit bis zur radiographischen Krankheitsprogression
Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis (mit/ohne Tod)	--	Vorteil hinsichtlich Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis
Schmerzen		
Schmerzen mittels BPI-SF	-	Vorteil hinsichtlich Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF
Schmerzprogression mittels FACT-P	-	Vorteil hinsichtlich Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums (mit/ohne	--	Vorteil hinsichtlich Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums

ein deutlicher Vorteil zugunsten von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie.

In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie unter Betrachtung des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten der Teilpopulation. Für die Endpunkte Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation insgesamt ein Vorteil aufgrund der Vermeidung von SUEs feststellen. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile.

In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ebenfalls insgesamt ein Vorteil festzustellen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für (177)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klinische Progression oder Tod)			Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studie VISION für die relevante Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden. Auf Basis der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers zu dieser Teilpopulation wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotential der Studie VISION als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotential aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zur Zensierung als niedrig eingestuft. Bei dem kombinierten Morbiditätsendpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse wird das Verzerrungspotential unter Berücksichtigung von Unsicherheiten hinsichtlich der Nachbeobachtung von Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, als hoch eingestuft. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotential insbesondere aufgrund großer Unterschiede nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kommt das offene Studiendesign und die daraus resultierende fehlende Verblindung in der Einschätzung des Verzerrungspotentials hinzu. Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	-	Vorteil hinsichtlich Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P	-	Vorteil hinsichtlich Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-P	
Nebenwirkungen			
	--	Vorteil hinsichtlich Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	
	--	Vorteil hinsichtlich Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
	--	Vorteil hinsichtlich Therapieabbruch beider Komponenten ((¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	--	Vorteil hinsichtlich Schwerwiegende Auswirkungen auf die Nieren	Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.
	--	Nachteile hinsichtlich AESI (Trockener Mund, Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen)	
-: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger Aussagesicherheit --: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ^^: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit			
Aus Sicht von Novartis Radiopharmaceuticals GmbH unterstreichen die vorgelegten Daten der Teilpopulation (Patienten der Studie VISION, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) die Ergebnisse der Analyse aller randomisierten Patienten aus dem Dossier. Die oben dargestellte Tabelle zeichnet ein Bild von in der überwiegenden Mehrheit positiven patientenrelevanten Effekten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan. Die Aussagekraft der Daten der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aus methodischen Gründen (geringe Rücklaufquoten) gemäß IQWiG-			

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Methodenpapier nur eingeschränkt beurteilbar. Dennoch sind die Daten der patientenberichteten Endpunkte von Bedeutung für die behandelten Patienten und die Therapieentscheidung der Ärzte. Im Sinne einer patientenorientierten Gesundheitsversorgung und da sie die beste verfügbare Evidenz darstellen, sollten diese auch im vorliegenden Falle zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Zumindest zeigen diese Daten, dass Patienten, die in der späten Phase der Erkrankung noch in der Lage waren, die Fragebögen zu beantworten, einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität bzw. Schmerzen für sich feststellten. Nach Überzeugung von Novartis Radiopharmaceuticals GmbH kann (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan einen relevanten Beitrag für die Versorgung von Prostatakarzinom-Patienten bieten. Entsprechend der Zulassung ist es notwendig, vor der Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan ein bildgebendes Verfahren durchzuführen, um den Status PSMA positiv zu verifizieren. Der Ausschluss von PSMA negativen Patienten ermöglicht somit einen zielgerichteten Einsatz, der den bestmöglichen Patientennutzen erwarten lässt. Die Ergebnisse der Studie VISION erlauben die Quantifizierung des Zusatznutzens von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und insbesondere die Ableitung eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen.	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine mögliche Aufteilung der Patientenpopulation hinsichtlich der Eignung für eine bestimmte Therapie wurde im Stellungnahmeverfahren zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) [3] umfassend diskutiert (betreffend Taxane). Im Ergebnis wurde festgestellt, dass keine hinreichend geeigneten Kriterien für eine Aufteilung der Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für bestimmte Therapien vorliegen. Aus unserer Sicht sollte diese Spruchpraxis auch im Rahmen der Nutzenbewertung von ⁽¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan/Pluvicto® mit Ausnahme von Olaparib (Patienten mit fortgeschrittenem mCRPC und einer BRCA-1/2 Mutation) angewendet werden. Bisher wurde diesbezüglich von einem Anteil an Patienten in Höhe von 11% [4] mit einer BRCA-1/2 Mutation ausgegangen, wobei Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die vorliegende Therapiesituation bestehen.	
2 Therapieziele in der Zulassungspopulation von ⁽¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan/Pluvicto® ⁽¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan/Pluvicto® wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten,	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden [5]. Das Prostatakarzinom ist die häufigste bösartige Krebserkrankung bei Männern und die zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache bei Männern in Deutschland [6]. Das finale Stadium, das mCRPC, hat dabei mit 56 % die höchste jährliche Sterblichkeit [7]. Die mediane Überlebensdauer liegt bei mCRPC-Patienten zwischen 1 bis 2 Jahren [8]. Für mCRPC-Patienten, die bereits eine Taxan-basierte Chemotherapie sowie eine ARPI-Therapie erhalten haben, sind die verbleibenden Behandlungsoptionen limitiert [8, 9]. Benötigen diese Patienten eine Drittlinientherapie, wurden die verfügbaren Wirkstoffklassen bereits in den vorausgegangenen Behandlungslinien eingesetzt, sodass die Wahrscheinlichkeit eines adäquaten Therapieansprechens gering ist [9]. Hinzu kommt, dass diese Patientenpopulation in der Regel relativ alt ist und somit viel stärker von behandlungsassoziierten Toxizitäten und Nebenwirkungen beeinträchtigt wird [10, 11]. Aufgrund der palliativen Therapiesituation wird Aussagen zur Lebensqualität laut dem G-BA in der hier vorliegenden Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen [12, 13]. Patienten mit mCRPC leiden an den für das Prostatakarzinom typischen Symptomen, die sowohl durch die Erkrankung als auch durch die Begleiterscheinungen der entsprechenden stadienabhängigen	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapien verursacht werden. Schmerzen sind bei Patienten mit mCRPC ein dominantes Symptom und aus Sicht der Kliniker ein relevanter Endpunkt [3]. Die Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen stellt daher ein für die Patienten relevantes Therapieziel bei der Behandlung des mCRPC dar. Für Patienten mit mCRPC besteht daher ein erheblicher Bedarf an wirksamen, sicheren und verträglichen Therapieoptionen im Anschluss an eine Therapie mit ARPIs und Taxanen. Eine neue Therapieoption soll die Gesamtüberlebenszeit verlängern und gleichzeitig die Lebensqualität bei guter Verträglichkeit erhalten oder verbessern können. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan kann diesen therapeutischen Bedarf decken: Der zielgerichtete Wirkmechanismus von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan stellt einen Paradigmenwechsel in der Therapie des Prostatakarzinoms dar und bietet auch schwerkranken, stark vor- bzw. austherapierten Patienten eine Perspektive auf Resistenzüberwindung und Überlebensverlängerung. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan wurde überzeugend und mit einer hohen Ergebnissicherheit in der Studie VISION nachgewiesen. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan bringt einen erheblichen therapeutischen Vorteil mit deutlicher Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitig erzielten Vorteilen hinsichtlich der Schmerzsymptomatik, dem allgemeinen Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigte	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan ein deutlich vorteilhaftes Sicherheitsprofil und überwindet damit einen Zielkonflikt.	
3 Erheblicher Zusatznutzen für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Das IQWiG adressiert, dass die Daten aus dem Dossier für alle in die Studie randomisierten Patienten, hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Studienmedikation in den Studienarmen unterschiedlich waren (>15 Prozentpunkte). Eine Beurteilung war aus methodischen Gründen dann nur für den Endpunkt Mortalität möglich, der mit einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen bewertet wurde. Das IQWiG regte an, eine weitere Analyse einzureichen, für alle Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden. Diese Auswertungen wären für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung: Die Novartis Radiopharmaceuticals GmbH begrüßt zunächst die Anerkennung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben, aus denen sich ein erheblicher Zusatznutzen ableiten lässt. Für die vorliegende Stellungnahme wurden die Ergebnisse der im Modul 4A [2] dargestellten Endpunkte für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, neu ausgewertet und die	<i>Auswertungspopulationen</i> Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vor, die auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs. 280 Patienten im Vergleichsarm) basieren. Die Auswertungen für die Endpunkte der Nebenwirkungen basieren auf denjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (529 Patienten im Interventionsarm vs. 205 Patienten im Vergleichsarm). Im Vergleichsarm haben insgesamt 79 (28,2 %) Patienten keine Studienmedikation erhalten; im Interventionsarm haben mit 18 (3,3 %) wesentlich weniger Patienten keine Studienmedikation erhalten. Der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt > 15 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Im Gegensatz zu den anderen Endpunkten wurde das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Dabei gehen auch diejenigen Patienten in die Auswertung ein, die ihre Einwilligung zur Behandlung zwar zurückgezogen haben, aber einverstanden waren, an der Langzeitbeobachtung der Studie teilzunehmen. Daher sind die im Dossier für die Nutzenbewertung vorgelegten Auswertungen mit Ausnahme der Auswertung zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Um dem Umstand der erhöhten Häufigkeit zurückgezogener Einwilligungen zu begegnen, wurde das Studienprotokoll dahingehend angepasst, dass Patienten, die in der Vorbehandlung 1 taxanbasierte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wesentlichen Ergebnisse in den folgenden Abschnitten beschrieben. Aufgrund der Menge der Analysen sind die vollständigen Ergebnisse (Patientencharakteristika, Ergebnisse zu allen Endpunkten, Rücklaufquoten für patientenberichtete Endpunkte, Subgruppenanalysen, Ergebnisse zu UE zum Datenschnitt vom 28. Juni 2021) in einem separaten Dokument beigefügt [14]. Konsistent zum Vorgehen im Dossier sind Kaplan-Meier-Kurven für UE nach SOC/PT, UE von besonderem Interesse sowie für UE zum Datenschnitt vom 28. Juni 2021 in einem separaten Dokument beigefügt [15]. Die Ergebnisse der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ermöglichen die quantifizierbare Bewertung anhand einer Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte. Die Ergebnisse für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, waren in der Gesamtsicht konsistent zu den Ergebnissen aller Patienten. Hieraus ergibt sich eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie VISION und ein erheblicher Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.6). Die Daten der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aus methodischen Gründen (geringe Rücklaufquoten) nur eingeschränkt beurteilbar. Dennoch sind sie von Bedeutung für die behandelten Patienten und die Therapieentscheidung der Ärzte. Im Sinne einer patientenorientierten Gesundheitsversorgung, und da sie die beste verfügbare Evidenz darstellen, sollten diese auch im vorliegenden Falle zur Ableitung des	Chemotherapie erhalten hatten, nur noch in die Studie eingeschlossen wurden, wenn die Prüferärztin oder der Prüferarzt eine fehlende Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie feststellte. Aus dieser Protokolländerung (Version 3.0, 01.04.2019; für alle Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) ergibt sich zusätzlich zu der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) eine weitere Auswertungspopulation, in welche Patienten eingehen, die ab dem 05.03.2019 unter Version 3.0 des Studienprotokolls randomisiert wurden. Für diese letztgenannte Teilpopulation von 385 Patienten im Interventionsarm und 196 Patienten im Vergleichsarm reicht der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vollständige Daten und Auswertungen nach. Der differentielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt zwischen den Behandlungsarmen 12,1 Prozentpunkte (16 [4,2 %] vs. 32 [16,3 %] Patienten) und ist damit geringer als in der Gesamtpopulation. a1) <u>Erwachsene, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder Best-Supportive-Care die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt</u> <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache und wurde als einziger Endpunkt bis zum Studienende erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzens berücksichtigt werden. Grundsätzlich ist es in der vorliegenden palliativen Situation schwierig, Patienten zu motivieren, PRO Fragebögen zu beantworten, was leider häufig in Studien zu geringen Rücklaufquoten führt. Im AMNOG Report 2019 wird angemerkt, „dass fehlende Rückläufer ein spezielles Problem von Erhebungen zu patientenberichteten Endpunkten sind. Die SPIRIT-Gruppe begründet dies damit, dass Patienten, denen es besonders schlecht geht, nicht zu geplanten Assessments kommen und die LQ-Erhebungen dann nicht nachgetragen werden können, da sie zeitpunktabhängig individuell berichtet werden müssen. Die Autoren beschreiben weiter, dass einige fehlende Werte auch nicht vermieden werden können, weil es das Recht jedes Patienten ist, die Befragung nicht (vollständig) abzuschließen“ [16]. Daher zeigen die hier vorgelegten Daten, dass Patienten, die in der späten Phase der Erkrankung noch in der Lage waren, die Fragebögen zu beantworten, einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität bzw. Schmerzen für sich feststellen. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird anhand der Ergebnisse folgendermaßen klassifiziert: • Hinweis: Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0,05$)	(¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. <u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben</i> Das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und der radiographischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung gemäß den PCWG3-Kriterien oder dem Tod beliebiger Ursache. Unter (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie ist das rPFS in der Gesamtpopulation im Vergleich zu einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie statistisch signifikant verlängert. Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anhaltspunkt: Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0,05$) Die Ergebnisse für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, werden in den folgenden Abschnitten beschrieben. 3.1 Mortalität Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Sterberisiko wird durch (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 37% gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%KI]: 0,63 [0,50; 0,78]; p-Wert <0,001). Die mediane Ereigniszeit war unter (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC mit 14,59 Monaten [13,24; 15,97] deutlich länger als im BSC/BSoC-Arm mit 10,45 Monaten [8,51; 13,60]. Die Patienten in der Gruppe (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 4,14 Monaten gegenüber den Patienten unter BSC/BSoC auf. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.	Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt. <i>Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE)</i> Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung einem der folgenden Ereignisse: - Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch - Rückenmarkskompression - Tumorbezogener orthopädischer Eingriff - Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse, die auf denjenigen Patienten basieren, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, können herangezogen werden. Im Gegensatz zur Gesamtpopulation liegt für diese Patienten der differenzielle Anteil an nicht in die Bewertung eingegangenen Patienten bei < 15 Prozentpunkten. Darüber hinaus werden jeweils nur die Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen, die keine Todesfälle berücksichtigen. Für die Einzelkomponenten Rückenmarkskompression und Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (^{177}Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie. Für die Einzelkomponenten neuer symptomatischer Knochenbruch und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.2 Morbidität 3.2.1 Radiographisches progressionsfreies Überleben Für den Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko eines radiographischen Progresses wird durch (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 58% gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%KI]: 0,42 [0,32; 0,54]; p-Wert <0,001). In der vorliegenden palliativen Situation ist die Vermeidung einer Progression und damit einhergehende Symptomlinderung ein wichtiges klinisches Ziel. Für den Patienten ist die Progressionsfreiheit insofern ebenfalls von Bedeutung. Die Ergebnisse sollten im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt bzw. zumindest ergänzend gewürdigt werden. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. 3.2.2 Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SSE (inkl. Tod) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.	tumorbezogener orthopädischer Eingriff zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Für die vorliegende Bewertung wird das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt herangezogen, dass einen deutlichen Vorteil von (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie aufzeigt. <i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> Für die Endpunkte stärkster Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g, und Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, sind die Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen beträgt sowohl für die Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch die Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) > 15 Prozentpunkte. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergeben sich hinsichtlich der Morbidität deutliche Vorteile für (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie im Vergleich zur ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Risiko eines SSE (inkl. Tod) wird durch (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 51 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%KI]: 0,49 [0,39; 0,60]; p-Wert <0,001). Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SSE (exkl. Tod) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Das Risiko eines SSE (exkl. Tod) wird durch (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 64 % gegenüber BSC/BSoC gesenkt (HR [95%-KI]: 0,36 [0,23; 0,56]; p-Wert <0,001). Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. 3.2.3 Schmerzen 3.2.3.1 Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF Es zeigte sich in allen (Sub-)Skalen des BPI-SF zu jedem Responsekriterium (u.a. unter Berücksichtigung des Kriteriums von mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments [17]) ein statistisch signifikanter Vorteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.	<u>Lebensqualität</u> <i>FACT-P</i> Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-P, beträgt der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen sowohl für die Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch die Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) > 15 Prozentpunkte. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> Bei den in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers eingereichten Daten zu den Nebenwirkungsendpunkten schwere UEs, schwerwiegende UEs (SUE), Abbruch wegen UEs, Myelosuppression, Mundtrockenheit, Akutes Nierenversagen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Harnwegsinfektion, die auf Ergebnissen der Patienten beruhen, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, beträgt der differenzielle Anteil an nicht in die Auswertungen eingegangenen Patienten für diese Teilpopulation < 15 Prozentpunkte, sodass diese herangezogen werden können. <i>SUEs</i> Für den Endpunkt schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ungeachtet der eingeschränkten Beurteilbarkeit der patientenberichteten Endpunkte (siehe Abschnitt 1) ergibt sich für den Patienten aus Versorgungssicht für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoc gegenüber BSC/BSoc. 3.2.3.2 Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P Für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoc gegenüber BSC/BSoc. Das Risiko einer Schmerzprogression wird durch (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoc um 60 % gegenüber BSC/BSoc gesenkt (HR [95%KI]: 0,40 [0,30; 0,54]; p-Wert <0,001). Ungeachtet der eingeschränkten Beurteilbarkeit der patientenberichteten Endpunkte (siehe Abschnitt 1) ergibt sich für den Patienten aus Versorgungssicht für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoc gegenüber BSC/BSoc. 3.2.3.3 Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu	<i>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs</i> Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Spezifische UEs Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bezüglich der Myelosuppression (schwere UEs), Mundtrockenheit (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) sowie Harnwegsinfektion (UEs). Im Detail zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bezüglich des akuten Nierenversagens (SUEs). In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil bei den SUEs und im Detail bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile.

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC (HR [95%KI]: 0,51 [0,42; 0,62]; p-Wert <0,001). Die mediane Ereigniszeit war unter (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC mit 6,87 Monaten [5,95; 8,34] deutlich länger als im BSC/BSoC-Arm mit 2,79 Monaten [2,17; 3,55]. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC (HR [95%-KI]: 0,58 [0,42; 0,80]; p-Wert 0,001). Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. 3.2.4 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (15 Punkte) (unter Berücksichtigung des Kriteriums von mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments [17]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands erhoben mit der EQ-5D VAS (15 Punkte) wird durch	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC um 51 % gegenüber BSC/BSoC verlängert (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,68]; p-Wert <0,001). Ungeachtet der eingeschränkten Beurteilbarkeit der patientenberichteten Endpunkte (siehe Abschnitt 1) ergibt sich für den Patienten aus Versorgungssicht für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. 3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität Es zeigte sich in allen (Sub-)Skalen des FACT-P (u.a. unter Berücksichtigung des Kriteriums von mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments [17]) zu jedem Responsekriterium (mit Ausnahme der Domäne SFWB) ein statistisch signifikanter Vorteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC. Ungeachtet der eingeschränkten Beurteilbarkeit der patientenberichteten Endpunkte (siehe Abschnitt 1) ergibt sich für den Patienten aus Versorgungssicht für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3.4 Unerwünschte Ereignisse 3.4.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich folgender Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]; p-Wert): • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): 0,74 [0,55; 0,98]; p-Wert 0,038 • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,61 [0,43; 0,86]; p-Wert 0,004 • Therapieabbruch beider Komponenten ((¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE: 0,19 [0,09; 0,42]; p-Wert <0,001 3.4.2 Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich folgender Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten (HR [95%-KI]; p-Wert):	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 0,64 [0,45; 0,91]; p-Wert 0,013 3.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich folgender AESI (HR [95%KI]; p-Wert): - Trockener Mund (jeglicher Schweregrad bzw. CTCAE-Grad 1-2: 26,06 [6,45; 105,33]; p-Wert <0,001) - Myelosuppression (jeglicher Schweregrad: 1,91 [1,29; 2,82]; p-Wert 0,001; CTCAE-Grad 1-2: 1,97 [1,30; 3,00]; p-Wert 0,001; CTCAE-Grad ≥ 3: 2,16 [1,11; 4,19]; p-Wert 0,020) - Übelkeit und Erbrechen (jeglicher Schweregrad: 1,62 [1,09; 2,40]; p-Wert 0,015; CTCAE-Grad 1-2: 1,64 [1,10; 2,44]; p-Wert 0,014) Hinsichtlich des AESI Trockener Mund waren die Ereignisse größtenteils vom CTCAE-Grad 1, Berichte über den Einsatz künstlicher Saliva-Produkte gab es nicht. Therapieanpassungen traten nur vereinzelt auf und es gab keine Hinweise auf orale bzw. zahnmedizinische Folgekomplikationen. Im Zulassungsverfahren stellte die EMA fest, dass diese AESI leicht handhabbar sind und nur einen geringen Einfluss auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten haben [18].	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Myelosuppression werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbar. Diese Laborbefunde werden für die Patienten erst dann direkt spürbar, wenn entsprechende Symptome bzw. Folgekomplikationen wie z. B. Fatigue, Dyspnoe und Schwindel, Blutungen, Infektionen oder febrile Neutropenien auftreten. Diesbezüglich ergaben sich keine Auffälligkeiten und Therapieabbrüche traten selten auf. Zu berücksichtigen ist, dass die hier betrachtete Patientenpopulation aufgrund der Vortherapie mit Taxanen und des infiltrierten Knochenmarks für hämatologische Toxizitäten besonders anfällig ist. Der diesbezüglichen Bewertung der FDA im Zulassungsverfahren ist zu entnehmen, dass, obgleich Myelosuppression ein Risiko darstellt, die Ereignisse insgesamt als handhabbar und häufig transient angesehen werden. Eine Weiterbehandlung bleibt möglich, wenn supportive Maßnahmen eingesetzt werden. Verzögerungen hinsichtlich Behandlungszyklen waren selten [19]. Die zum AESI Übelkeit und Erbrechen gehörenden Ereignisse waren größtenteils vom CTCAE-Grad 1-2. Therapieabbrüche, Dosisreduzierungen oder –unterbrechungen traten nur vereinzelt bzw. gar nicht auf.	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC bezüglich schwerwiegender Auswirkungen auf die Nieren (HR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,74]; p-Wert 0,009). 3.4.4 UE nach SOC/PT Hinsichtlich der ausgewerteten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich im Wesentlichen konsistente Ergebnisse zu den a priori definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. Es zeigten sich die folgenden, bewertungsrelevanten statistisch signifikanten Ergebnisse zu Gunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC: SOC Leber- und Gallenerkrankungen; SOC Erkrankungen des Nervensystems (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend); PT Rückenmarkskompression CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend). Statistisch signifikante Ergebnisse zu Ungunsten von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC ergaben sich bezüglich der folgenden SOC/PT: SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (auch CTCAE-Grad ≥ 3); PT Leukopenien; PT Lymphopenien (auch CTCAE-Grad ≥ 3); PT Thrombozytopenien; SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT Diarrhö; PT Mundtrockenheit; PT Übelkeit; PT Erbrechen; PT Harnwegsinfektionen.	

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC gegenüber BSC/BSoC.

3.5 Subgruppenanalysen

Für die vorliegende Stellungnahme wurden Subgruppenanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der Studie VISION durchgeführt. Davon ausgenommen sind Endpunkte bzw. Auswertungen von Endpunkten, die im Dossier nur ergänzend dargestellt werden. Die Ergebnisse der Interaktionstests sind vollständig in Anhang 11 dargestellt. Die detaillierten Ergebnisse wurden in einem separaten Dokument hinterlegt [14].

In der Gesamtschau ist nicht davon auszugehen, dass es sich bei den identifizierten Signalen um tatsächliche Effektmodifikationen handelt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf der gesamten Studien-, bzw. vorliegend betrachteten Teilpopulation.

3.6 Fazit zum Zusatznutzen

In Tabelle 2 (Seite 92) werden die Ergebnisse der Studie VISION für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber BSC/BSoC alleine zusammengefasst.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC bei erwachsenen Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden, sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 2, Seite 92):

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Mortalität Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC beim Gesamtüberleben • Morbidität - o <i>Ansprechen:</i> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC - o <i>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis (exkl. Tod)</i> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC - o <i>Schmerzen:</i> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC - o <i>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS:</i> Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Lebensqualität Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC bei gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels FACT-P • Verträglichkeit Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC Für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC ergibt sich somit in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität laut AM-NutzenV ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich, in der Kategorie Verträglichkeit mit dem Ausmaß beträchtlich. Ausgehend von den Vorteilen insbesondere bei dem Endpunkt Gesamtüberleben, den skelettbezogenen Ereignissen (exkl. Tod) und dem Endpunkt Schmerz steht mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC somit eine Therapieoption zur Verfügung, die ein signifikant längeres Überleben und eine erhebliche Verbesserung hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Endpunkte bei deutlich günstigerem Verträglichkeitsprofil bewirkt. Somit wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan + BSC/BSoC insgesamt mit dem Ausmaß „erheblich“ eingestuft.	

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse mit der zugehörigen Ableitung des Zusatznutzens für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, sind konsistent zu denjenigen aller Patienten. Hieraus ergibt sich eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie VISION. Aufgrund der hohen Aussagekraft der Studie VISION mit dem direkten Vergleich vs. zweckmäßiger Vergleichstherapie ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt mit einem „Hinweis“ zu bewerten. In der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigte sich für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan (siehe hierzu auch Abschnitt 4 der vorliegenden Stellungnahme).	
4 Keine Aufteilung der Patientenpopulation hinsichtlich der Eignung für eine bestimmte Therapie Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an [1], dass aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber bestimmten Behandlungsoptionen ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan bei denjenigen Patienten abgeleitet werden könnten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder	<i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die geeignete bzw. nicht geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, vorgenommen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass neben Enzalutamid, Abirateron und BSC weitere Therapieoptionen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie) - wie Cabazitaxel und Olaparib -

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung: Eine mögliche Aufteilung der Patientenpopulation hinsichtlich der Eignung für eine bestimmte Therapie wurde im Stellungnahmeverfahren zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) [3] umfassend diskutiert (betreffend Taxane) und im aktuellen IQWiG Bericht aufgegriffen [20]. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass keine hinreichend geeigneten Kriterien für eine Aufteilung der Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für bestimmte Therapien vorliegen. Der G-BA ist in der Beschlussfassung dieser Ansicht gefolgt und hat einen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet abgeleitet [21]. Es ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan für das gesamte Anwendungsgebiet. Eine Ausnahme hiervon bildet Olaparib aufgrund der für eine diesbezügliche Therapie notwendigen BRCA-1/2 Mutation. Aufgrund der damals nicht vorliegenden Zulassung für Olaparib konnte diese Therapieoption in der Studie VISION nicht berücksichtigt werden.	umfasst sind. Laut IQWiG-Dossierbewertung erlaube die Studie VISION jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Zudem bezeichnen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Stellungnahmeverfahren die Subgruppe der Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, als biologisch und klinisch distinkte Patientenpopulation verglichen mit Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Daher erachtet es der G-BA als sachgerecht, eine Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen in Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a1)) und Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a2)).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.30, Z. 6ff	5 Der 1. Datenschnitt vom 27.01.2021 enthält alle bewertungsrelevanten Daten Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung [1] an, dass für den 2. Datenschnitt lediglich Ergebnisse zu den Nebenwirkungen vorgelegt wurden. Gemäß Dossiorvorlage seien jedoch für alle für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung: Der Datenschnitt vom 27.01.2021 stellt die a priori geplante primäre Analyse zum Endpunkt rPFS und finale Analyse zum Gesamtüberleben, geplant nach Eintreten von 508 Todesfällen, dar. Der 2. Datenschnitt vom 28.06.2021 war ein Sicherheitsupdate für die Zulassungsbehörden. Zwischen dem 1. Datenschnitt und dem 2. Datenschnitt erfolgte ausschließlich die Erhebung von unerwünschten Ereignissen. Für alle Endpunkte außer zu	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nebenwirkungen liegen daher abgesehen vom 1. Datenschnitt keine weiteren Daten vor. Für die vorliegende Stellungnahme wurden alle Endpunkte für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, neu ausgewertet und dargestellt. Dies umfasst ebenso Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen zum 1. Datenschnitt vom 27.01.2021 bzw. ergänzend zum 2. Datenschnitt vom 28.06.2021. Die Ergebnisse finden sich im separaten Dokument mit den Ergebnissen für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden [14].	
Seite I.43, Z. 32ff	6 Plausible Ergebnisse zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ohne Berücksichtigung von symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung [1] an, dass die vorgelegten Ergebnisse zu den Ereignisraten der schweren UEs nicht plausibel seien, da die Ereignisrate schwerer UEs ohne Berücksichtigung von symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen (SSE) höher ist als die Ereignisrate unter Berücksichtigung der SSE.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung: Die im Modul 4A präsentierten Analysen zu den Gesamtraten der schweren UEs unterlagen einem Kopierfehler, den wir sehr bedauern. Für die vorliegende Stellungnahme wurden die Ergebnisse zu den Gesamtraten der schweren UEs korrigiert dargestellt. Die korrigierten Ergebnisse für alle randomisierten Patienten der Studie VISION sind in Anhang 12 der vorliegenden Stellungnahme mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Ergebnisse für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, finden sich in einem separaten Dokument [14].	

Seite I.42, Z. 26ff	7 MMRM-Analysen für patientenberichtete Endpunkte Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung [1] an, dass die im Anhang 4-G.2 von Modul 4 A [2] ergänzend dargestellten Auswertungen mittels gemischtem linearen Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) für die patientenberichteten Endpunkte nicht plausibel seien, da für jeden Endpunkt dieselbe Ergebnistabelle dargestellt wurde. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung: Die im Modul 4A präsentierten MMRM-Analysen unterlagen einem technischen Fehler, den wir außerordentlich bedauern. Für die vorliegende Stellungnahme wurde dieser Fehler korrigiert und die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten werden korrigiert dargestellt. Die korrigierten Ergebnisse für alle randomisierten Patienten der Studie VISION sind in Anhang 13 der vorliegenden Stellungnahme mit der zugehörigen grafischen Darstellung der Verläufe dargestellt. Die Ergebnisse für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, finden sich in einem separaten Dokument [14].	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Seite I.35, Tabelle 10	8 Beobachtungsdauern Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung [1] an, dass die im Dossier berichteten Beobachtungsdauern zu allen Endpunkten (außer Gesamtüberleben) nicht plausibel seien bzw. nicht die Zeit abbilden, die Patienten tatsächlich zur Erfassung von UEs, SUEs und	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schweren UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) unter Beobachtung standen. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung: Die im Modul 4A präsentierten Beobachtungsdauern unterlagen leider einem Programmierfehler. Für die vorliegende Stellungnahme wurden die Beobachtungsdauern korrigiert dargestellt. Die korrigierten Beobachtungsdauern für alle randomisierten Patienten (FAS (Safety Analysis Set)¹³) der Studie VISION sind in Anhang 14 der vorliegenden Stellungnahme dargestellt. Die Beobachtungsdauern für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, finden sich in einem separaten Dokument [14]. Die vorliegend berichteten Beobachtungszeiten sind plausibel.	

13 Teilmenge der Patienten im FAS, die mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. (FAS: Alle randomisierten Patienten. Die Patienten wurden in dem Behandlungsarm ausgewertet, in welchen sie randomisiert wurden, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Es handelt sich hierbei um ein Intention-to-Treat (ITT) Analyseset).

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.14, Z. 7ff sowie S. I.45, Z. 1ff	9 Anzahl Zensierungen zu Tag 1 Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung [1] an, dass die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial hätten. Aus den Angaben in Modul 4A gehe hervor, dass 15 (2,7 %) vs. 33 (11,8 %) der Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben. Dabei sei für diese Patienten unklar, ob sie zu Tag 1 bzw. in welchem Ausmaß sie zu Tag 1 zensiert wurden. Wenn Patienten zu Tag 1 zensiert wurden, würden durch sie de facto keine Zeiten in die Analyse eingehen und sie würden damit nicht berücksichtigt. Es bliebe unklar, ob ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil an Patienten vorliegen würde, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nimmt hierzu wie folgt Stellung: Für die vorliegende Stellungnahme wurde ausgewertet, bei wie vielen Patienten die Zensierung zu Tag 1 erfolgte. Die diesbezüglichen Ergebnisse für alle randomisierten Patienten der	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie VISION sind in Anhang 15 der vorliegenden Stellungnahme dargestellt. Die Angaben für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, finden sich in einem separaten Dokument [14]. Die Ergebnisse zeigen, dass nur ein sehr geringer Anteil Patienten zu Tag 1 zensiert wurde und somit ausreichend Zeiten in die Analyse eingingen. Diesbezüglich deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen lagen nicht vor.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-01. Version: 1.0. Stand: 12.04.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1538; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6355/2023-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lutetiumvipivotidtetraacetat-D-894.pdf, aufgerufen am 18.04.2023.
2. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat (Pluvicto®). Modul 4A. Stand: 20.12.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6353/2022_12_20_Modul4A__177Lu_Lutetiumvipivotidtetraacetat.pdf, aufgerufen am 18.04.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Olaparib (D-615) Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 27. April 2021 von 10:01 Uhr bis 11:12 Uhr; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-627/2021-04-27_%20Wortprotokoll_Olaparib_D-615.pdf, aufgerufen am 04.05.2023.
4. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Olaparib (Lynparza®). Modul 3 A. Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4299/2020-11-30_Modul3A_Olaparib.pdf, aufgerufen am 08.05.2023.
5. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Fachinformation Pluvicto®. Stand: Dezember 2022; 2022.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2017/2018; 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 04.05.2023.
7. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PLoS one 2015; 10:e0139440. doi: 10.1371/journal.pone.0139440.
8. Huang X, Chau CH, Figg WD. Challenges to improved therapeutics for metastatic castrate resistant prostate cancer: from recent successes and failures. Journal of hematology & oncology 2012; 5:35. doi: 10.1186/1756-8722-5-35.
9. Eyben FE von, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K et al. Third-line treatment and (¹⁷⁷Lu)-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2018; 45:496–508. doi: 10.1007/s00259-017-3895-x.
10. Wolff JM, Donatz V, Klier J, Erhardt W, Dass RN, Geiges G. PCN120 Quality of Life Among German Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Value in Health 2012; 15:A431. doi: 10.1016/j.jval.2012.08.2160.

11. Stenner F, Rothschild SI, Betticher D, Caspar C, Morant R, Popescu R et al. Quality of Life in Second-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using Cabazitaxel or Other Therapies After Previous Docetaxel Chemotherapy: Swiss Observational Treatment Registry. *Clinical genitourinary cancer* 2017. doi: 10.1016/j.clgc.2017.08.003.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Radium-223- dichlorid. Vom 19. Juni 2014; 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2868/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_TrG.pdf, aufgerufen am 04.05.2023.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). Vom 4. Juli 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf, aufgerufen am 04.05.2023.
14. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Ergebnisse der Studie VISION für Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden; 2023.
15. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Ergebnisse der Studie VISION für Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden - Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse; 2023.
16. Schmidt K, Pütz C. Lebensqualitätsmessung in der frühen Nutzenbewertung; 2019. Verfügbar unter: <https://www.ecker-ecker.de/pdf/AMNOG-Report2019-LQ-in-der-FNB.pdf>, aufgerufen am 06.05.2023.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, aufgerufen am 04.05.2023.
18. European Medicines Agency. Rapporteurs' Day 180 Update of the Joint Assessment Report of the responses to the List of Questions - Clinical (i.e. Updated D150 clinical, incl. Day166-PRAC-Rapp-Update). Pluvicto. Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan. EMEA/H/C/5483; 2022.
19. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 215833Orig1s000. RISK ASSESSMENT and RISK MITIGATION REVIEW(S); 2022.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib. (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-03. Version: 1.0. Stand: 12.04.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1537; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6342/2023_01_15_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib-D-900.pdf, aufgerufen am 06.05.2023.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII

- Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom. BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). Vom 3. Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf, aufgerufen am 04.05.2023.
22. Endocyte, Inc. Statistical Analysis Plan: VISION: AN INTERNATIONAL, PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF 177LU-PSMA-617 IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROGRESSIVE PSMA-POSITIVE METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (MCRPC). Version 3.0, 18 January 2021; 2021.

10. Anhang – Ergebnisse der Studie VISION für Patienten, die ab dem 05. März 2019 randomisiert wurden

Tabelle 2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)

Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT	^(177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Endpunkt Mortalität		
Gesamtüberleben	0,63 [0,50; 0,78]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Endpunkte Morbidität		
Radiographisches progressionsfreies Überleben		
Radiographisches progressionsfreies Überleben	0,42 [0,32; 0,54]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)	0,49 [0,39; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)	0,36 [0,23; 0,56]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schmerzen		
Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF		
Stärkster Schmerz (2 Punkte ^a)	0,44 [0,32; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Stärkster Schmerz (1,5 Punkte ^b)	0,44 [0,32; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schmerzintensität (2 Punkte ^a)	0,40 [0,27; 0,58]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schmerzintensität (1,5 Punkte ^b)	0,43 [0,31; 0,61]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte ^a)	0,54 [0,38; 0,79]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte ^b)	0,57 [0,41; 0,81]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich;

Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT	(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat + BSC/BSoc vs. BSC/BSoc HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
		Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P		
Ich habe Schmerzen (0,6 Punkte ^b)	0,40 [0,30; 0,54]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums		
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	0,51 [0,42; 0,62]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod	0,58 [0,42; 0,80]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS		
Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS (15 Punkte ^b)	0,49 [0,36; 0,68]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P		
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-P		
FACT-G (9 Punkte ^a)	0,42 [0,31; 0,57]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-G (16,2 Punkte ^b)	0,35 [0,24; 0,52]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
TOI (9 Punkte ^a)	0,45 [0,33; 0,60]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
TOI (15,6 Punkte ^b)	0,34 [0,24; 0,49]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-P (10 Punkte ^a)	0,44 [0,33; 0,59]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FACT-P (23,4 Punkte ^b)	0,31 [0,21; 0,46]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT	(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoc vs. BSC/BSoc HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
PWB (4,2 Punkte ^b)	0,40 [0,29; 0,56]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SFWB (4,2 Punkte ^b)	0,81 [0,50; 1,30]; 0,381	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EWB (3,6 Punkte ^b)	0,44 [0,30; 0,64]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FWB (4,2 Punkte ^b)	0,44 [0,32; 0,61]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
PCS (7,2 Punkte ^b)	0,49 [0,33; 0,73]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FAPSI-8 (3 Punkte ^a)	0,38 [0,28; 0,51]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
FAPSI-8 (4,8 Punkte ^b)	0,37 [0,26; 0,52]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verträglichkeit		
Gesamtraten UE		
Jegliches UE	0,97 [0,80; 1,18]; 0,778	nicht anwendbar ^c
UE Grad ≥ 3	0,74 [0,55; 0,98]; 0,038	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE	0,61 [0,43; 0,86]; 0,004	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbruch aufgrund UE		
Therapieabbruch beider Komponenten (¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan und BSC/BSoc aufgrund UE	0,19 [0,09; 0,42]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Therapieabbruch entweder von (¹⁷⁷ Lu)- Lutetiumvipivotidtetraacetan oder BSC/BSoc aufgrund UE	0,98 [0,54; 1,77]; 0,940	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten		
Jegliches UE	0,97 [0,80; 1,18]; 0,778	nicht anwendbar ^c

Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
UE Grad ≥ 3	0,79 [0,58; 1,07]; 0,121	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE	0,64 [0,45; 0,91]; 0,013	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
AESI ^d		
Trockener Mund		
Jeglicher Schweregrad	26,06 [6,45; 105,33]; <0,001	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	26,06 [6,45; 105,33]; <0,001	
Myelosuppression		
Jeglicher Schweregrad	1,91 [1,29; 2,82]; 0,001	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	1,97 [1,30; 3,00]; 0,001	
CTCAE-Grad ≥ 3	2,16 [1,11; 4,19]; 0,020	
Übelkeit und Erbrechen		
Jeglicher Schweregrad	1,62 [1,09; 2,40]; 0,015	Größerer Schaden
CTCAE-Grad 1-2	1,64 [1,10; 2,44]; 0,014	
Auswirkungen auf die Nieren		
Schwerwiegend	0,18 [0,05; 0,74]; 0,009	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
UE nach SOC/PT ^d		
UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads		
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	1,85 [1,26; 2,72]; 0,001	Größerer Schaden
PT Leukopenien	3,30 [1,18; 9,26]; 0,016	Größerer Schaden
PT Lymphopenien	2,88 [1,23; 6,75]; 0,011	Größerer Schaden
PT Thrombozytopenien	2,44 [1,11; 5,35]; 0,022	Größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,04 [1,54; 2,70]; <0,001	Größerer Schaden
PT Diarrhö	5,09 [1,85; 14,02]; <0,001	Größerer Schaden
PT Mundtrockenheit	51,27 [7,17; 366,89]; <0,001	Größerer Schaden
PT Übelkeit	1,49 [1,00; 2,24]; 0,049	Größerer Schaden
PT Erbrechen	1,98 [1,04; 3,76]; 0,034	Größerer Schaden
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	0,32 [0,12; 0,86]; 0,018	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Harnwegsinfektionen	11,53 [1,58; 84,10]; 0,002	Größerer Schaden
PT Dyspnoe	0,54 [0,30; 0,96]; 0,035	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT		
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	2,22 [1,14; 4,30]; 0,015	Größerer Schaden
PT Lymphopenien	7,82 [1,05; 58,03]; 0,017	Größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,28 [0,13; 0,57]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich;

Studie VISION Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden Endpunkt RCT	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC HR [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
		Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Rückenmarkskompression	0,06 [0,01; 0,22]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE nach SOC/PT		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,33 [0,16; 0,66]; 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Rückenmarkskompression	0,06 [0,01; 0,22]; <0,001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
a: Prädefiniertes Responsekriterium [22] b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage c: Ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können d: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied. ¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; AESI: UE von besonderem Interesse; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; PT: Preferred Term; PWB: Physisches Wohlbefinden; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SFWB: Soziales/Familiäres Wohlbefinden; SOC: System Organ Class; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

1. Anhang - Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für alle Effektmodifikatoren der Studie VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)

Tabelle 3: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für alle Effektmodifikatoren der Studie VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden)

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Endpunkt Mortalität						
Gesamtüberleben	0,474	0,142	0,331	0,331	0,364	0,540
Endpunkte Morbidität						
Radiographisches progressionsfreies Überleben	0,009	0,465	0,233	0,041	0,926	n.d.
Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis						
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)	0,065	0,626	0,979	0,944	0,225	0,767
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)	0,159	0,073	n.d.	0,412	0,751	n.d.
Zeit bis zum Auftreten der Einzelkomponente						
Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Rückenmarkskompression	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Tumorbezogener orthopädischer chirurgischer Eingriff	n.d.	n.d.	1,000	1,000	n.d.	1,000
Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur	0,083	0,106	n.d.	0,106	0,950	n.d.

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Linderung von Knochenschmerzen						
Schmerzen						
Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF						
Stärkster Schmerz (2 Punkte ^a)	0,879	0,998	0,885	n.d.	0,739	n.d.
Stärkster Schmerz (1,5 Punkte ^b)	0,879	0,998	0,885	n.d.	0,739	n.d.
Schmerzintensität (2 Punkte ^a)	0,720	0,263	n.d.	n.d.	0,695	n.d.
Schmerzintensität (1,5 Punkte ^b)	0,834	0,357	0,999	n.d.	0,813	n.d.
Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte ^a)	0,880	0,934	0,334	n.d.	0,368	n.d.
Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte ^b)	0,932	0,479	0,402	n.d.	0,806	n.d.
Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P						
Ich habe Schmerzen (0,6 Punkte ^b)	0,379	0,758	0,396	0,247	0,175	n.d.
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums						
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	0,482	0,160	0,778	0,302	0,986	0,957
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod	0,370	0,491	0,559	0,713	0,799	n.d.

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS						
EQ-5D VAS (15 ^b)	0,129	0,061	0,525	0,111	0,789	n.d.
Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P						
FACT-G (9 Punkte ^a)	0,008	0,809	0,099	0,013	0,721	n.d.
FACT-G (16,2 Punkte ^b)	0,126	0,950	n.d.	n.d.	0,557	n.d.
TOI (9 Punkte ^a)	0,001	0,564	0,506	0,044	0,786	n.d.
TOI (15,6 Punkte ^b)	0,074	0,906	n.d.	n.d.	0,647	n.d.
FACT-P (10 Punkte ^a)	0,001	0,757	0,670	0,067	0,320	n.d.
FACT-P (23,4 Punkte ^b)	0,186	0,855	n.d.	n.d.	0,803	n.d.
PWB (4,2 Punkte ^b)	0,167	0,989	0,944	n.d.	0,817	n.d.
SFWB (4,2 Punkte ^b)	0,385	0,774	n.d.	n.d.	0,057	n.d.
EWB (3,6 Punkte ^b)	0,011	0,576	0,083	0,823	0,433	n.d.
FWB (4,2 Punkte ^b)	0,028	0,199	0,542	0,089	0,921	n.d.
PCS (7,2 Punkte ^b)	0,033	0,825	n.d.	n.d.	0,780	n.d.
FAPSI-8 (3 Punkte ^a)	0,090	0,737	0,921	0,001	0,597	n.d.
FAPSI-8 (4,8 Punkte ^b)	0,041	0,781	0,873	n.d.	0,870	n.d.
Endpunkte Verträglichkeit						
Gesamtraten UE						
Jegliches UE	0,999	0,272	0,182	0,672	0,141	0,834
UE Grad ≥ 3	0,380	0,338	0,501	0,681	0,984	n.d.
Schwerwiegende UE	0,046	0,976	0,900	0,314	0,300	n.d.

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Therapieabbruch aufgrund UE						
Therapieabbruch beider Komponenten (¹⁷⁷ Lu)- Lutetiumvipivotidetraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE	0,214	0,087	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Therapieabbruch entweder von (¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotid- tetraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE	0,174	0,053	n.d.	0,217	0,601	n.d.
Gesamtraten UE ohne Berücksichtigung der UE, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten						
Jegliches UE	1,000	0,272	0,182	0,672	0,141	0,834
UE Grad ≥ 3	0,308	0,529	0,415	0,551	0,967	n.d.
Schwerwiegende UE	0,011	0,780	0,706	0,269	0,207	n.d.
AESI						
Trockener Mund						
Jeglicher Schweregrad	0,084	0,219	n.d.	0,600	0,377	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,084	0,219	n.d.	0,600	0,377	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fatigue						
Jeglicher Schweregrad	0,989	0,370	0,279	0,117	0,836	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,774	0,440	0,283	0,086	0,786	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	0,031	0,059	1,000	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Hepatotoxizität						
Jeglicher Schweregrad	0,882	0,687	n.d.	n.d.	0,800	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,638	0,881	n.d.	n.d.	0,845	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Überempfindlichkeit						
Jeglicher Schweregrad	0,462	0,621	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,456	0,541	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Intrakranielle Blutung						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Späte Nierentoxizität						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Medikationsfehler						

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Myelosuppression						
Jeglicher Schweregrad	0,427	0,918	0,338	0,964	0,818	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,098	0,922	0,246	0,807	0,373	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	0,198	0,734	0,619	0,433	0,066	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Übelkeit und Erbrechen						
Jeglicher Schweregrad	0,135	0,589	0,788	0,588	0,340	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,198	0,545	0,807	0,573	0,407	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
QT-Verlängerung						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Radiotoxizität, einschließlich unbeabsichtigter Exposition						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Auswirkungen auf die Nieren						
Jeglicher Schweregrad	0,382	0,540	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	0,596	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reproduktionstoxizität						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sekundäre Malignome						
Jeglicher Schweregrad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad 1-2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CTCAE-Grad ≥ 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegend	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach SOC/PT						
UE nach SOC/PT jeglichen Schweregrads						
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	0,328	0,747	0,308	0,567	0,875	n.d.
PT Leukopenien	0,941	0,694	n.d.	n.d.	0,747	n.d.
PT Lymphopenien	0,478	0,882	n.d.	n.d.	0,696	n.d.

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
PT Thrombozytopenien	0,627	0,127	n.d.	n.d.	0,527	n.d.
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,845	0,174	0,356	0,670	0,503	n.d.
PT Diarrhö	0,124	0,575	n.d.	n.d.	0,574	n.d.
PT Mundtrockenheit	0,231	0,381	n.d.	0,710	0,539	n.d.
PT Übelkeit	0,262	0,651	0,323	0,829	0,433	n.d.
PT Erbrechen	0,021	0,299	n.d.	n.d.	0,440	n.d.
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	n.d.	n.d.	n.d.	1,000	n.d.	n.d.
PT Harnwegsinfektionen	0,295	0,424	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Dyspnoe	0,999	0,339	n.d.	n.d.	0,983	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT						
SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	0,228	0,821	0,652	0,404	0,057	
PT Lymphopenien	n.d.	0,165	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,987	0,520	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Rückenmarkskompression	n.d.	n.d.	n.d.	1,000	n.d.	n.d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT						
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,595	0,311	n.d.	n.d.	0,844	n.d.
PT Rückenmarkskompression	n.d.	n.d.	n.d.	1,000	n.d.	n.d.

Endpunkt	ARPI als Teil von BSC/BSoC zu Beginn der Studie	LDH-Wert zu Studienbeginn	Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn	ECOG-Score zu Studienbeginn	Alter	Abstammung
a: Prädefiniertes Responsekriterium [22] b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage ¹⁷⁷ Lu: Lutetium-177; AESI: UE von besonderem Interesse; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAPSI-8: FACT Advanced Prostate Symptom Index – 8 Items; FWB: Funktionales Wohlbefinden; LDH: Lactatdehydrogenase; n.d.: nicht durchgeführt; PCS: Prostatakarzinom-Subskala; PT: Preferred Term; PWB: Physisches Wohlbefinden; SFWB: Soziales/Familiäres Wohlbefinden; SOC: System Organ Class; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala						

Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen sind in einem separaten Dokument beigefügt [14].

2. Anhang - Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) aus der Studie VISION für alle randomisierten Patienten (FAS)

Tabelle 4: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) aus der Studie VISION für alle randomisierten Patienten (FAS)

Unerwünschte Ereignisse FAS	^(177Lu) Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC			BSC/BSoC			^(177Lu) Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC vs. BSC/BSoC
	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	N	n mit Ereignis (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	529	279 (52,7)	7,75 [6,83; 9,69]	205	78 (38,0)	5,59 [3,94; 10,48]	0,75 [0,58; 0,96]; 0,025
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne SSE	529	271 (51,2)	8,08 [7,10; 10,64]	205	72 (35,1)	6,05 [4,01; 13,34]	0,79 [0,61; 1,03]; 0,081
Data cut-off: 27-Jan-2021 Log-rank test and Cox PH model, stratification was omitted due to convergence problems. Follow-up time = (Date of event or censoring - randomization date + 1)/30.4375 (months) censoring for event or death Empty cell = not estimable ¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl Patienten; n.e.: nicht erreicht/nicht schätzbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis							

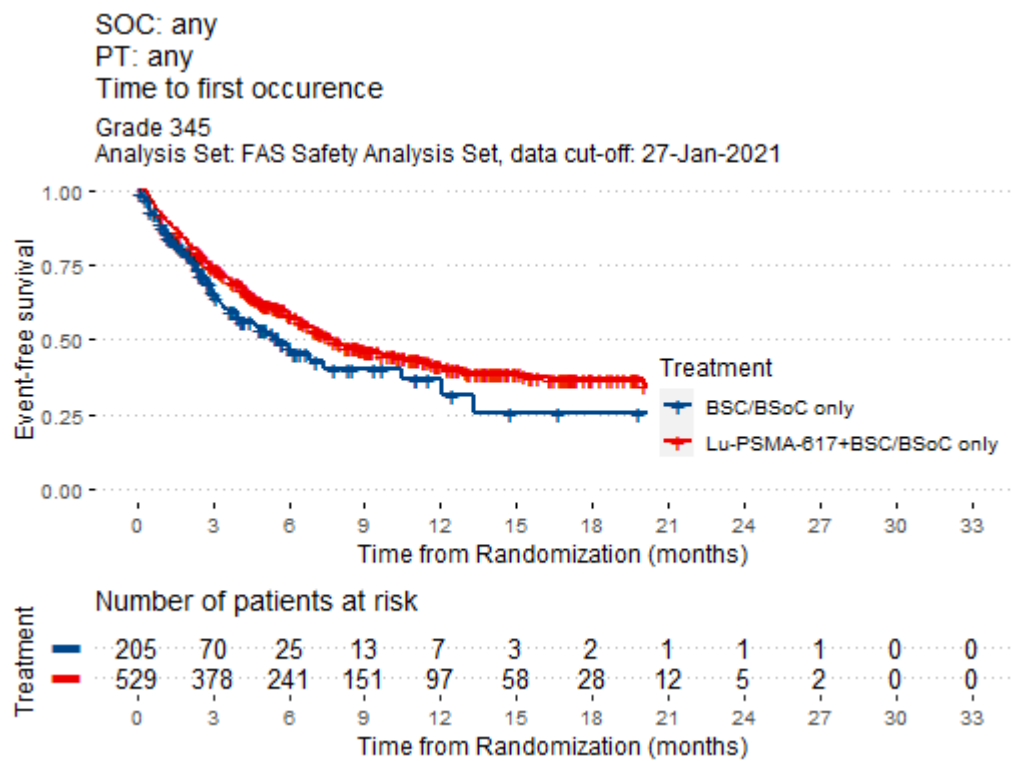


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (FAS Safety Analysis Set)

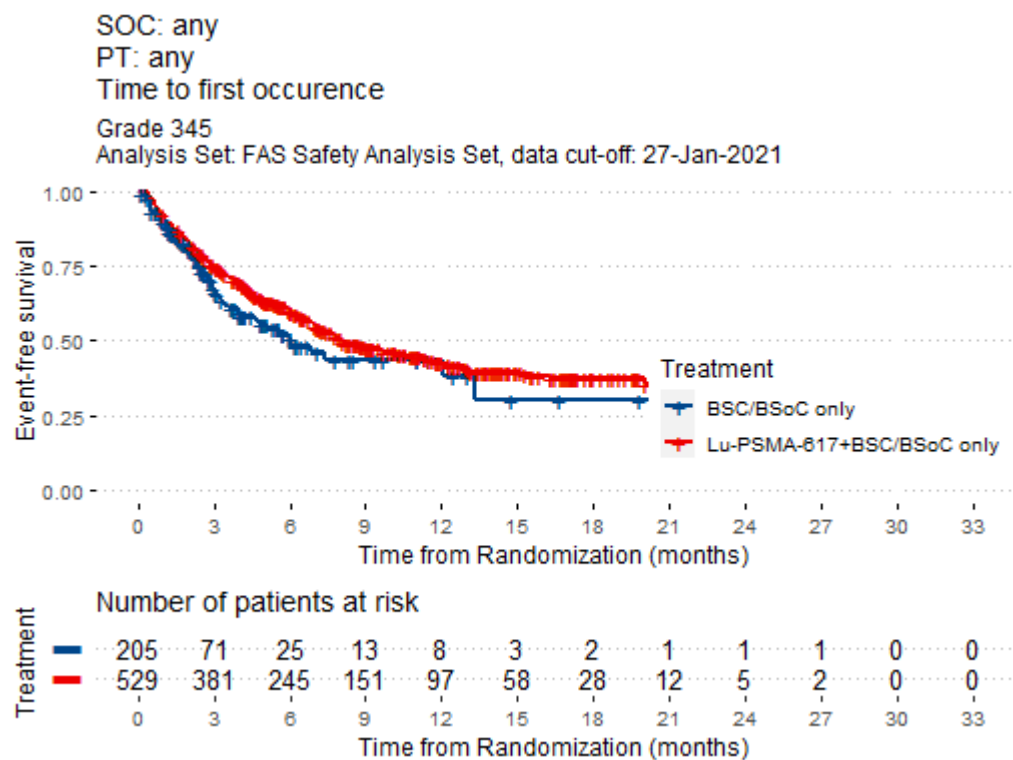


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schwere UE ohne SSE (CTCAE-Grad ≥ 3) (FAS Safety Analysis Set)

3. Anhang - Ergebnisse zu MMRM-Analysen für patientenberichtete Endpunkte aus der Studie VISION für alle randomisierten Patienten (FAS)

Efficacy PRO - MMRM - BPI-SF - Pain Intensity Scale		
	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	513	267
Value at baseline: Mean	2,46	2,51
Value at baseline: SD	2,20	2,12
Change compared to baseline: LS Mean	-0,30	0,03
Change compared to baseline: SE	0,08	0,23
Difference in mean change	-0,34	.
95% CI LL	-0,82	.
95% CI UL	0,15	.
p-value	0,177	.
SMD as Hedges g	-0,10	.
95% CI LL	-0,25	.
95% CI UL	0,05	.

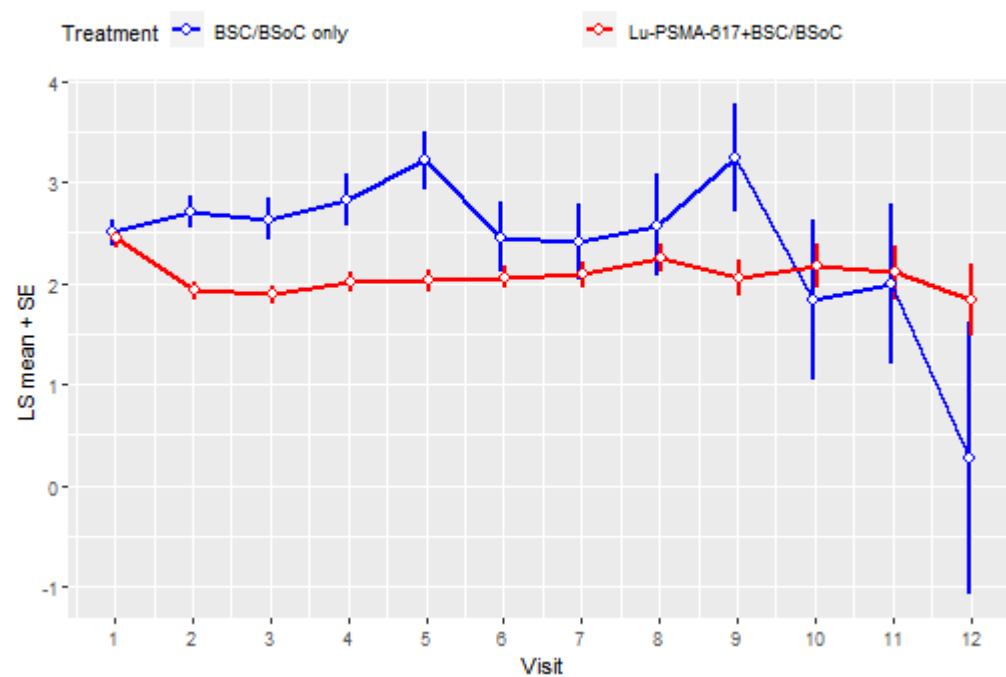
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

BPI-SF - Pain Intensity Scale

Analysis set: FAS



Efficacy PRO - MMRM - BPI-SF - Pain Interference Scale		
	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	513	267
Value at baseline: Mean	2,34	2,36
Value at baseline: SD	2,36	2,40
Change compared to baseline: LS Mean	0,06	0,24
Change compared to baseline: SE	0,09	0,26
Difference in mean change	-0,18	.
95% CI LL	-0,73	.
95% CI UL	0,37	.
p-value	0,517	.
SMD as Hedges g	-0,05	.
95% CI LL	-0,20	.
95% CI UL	0,10	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

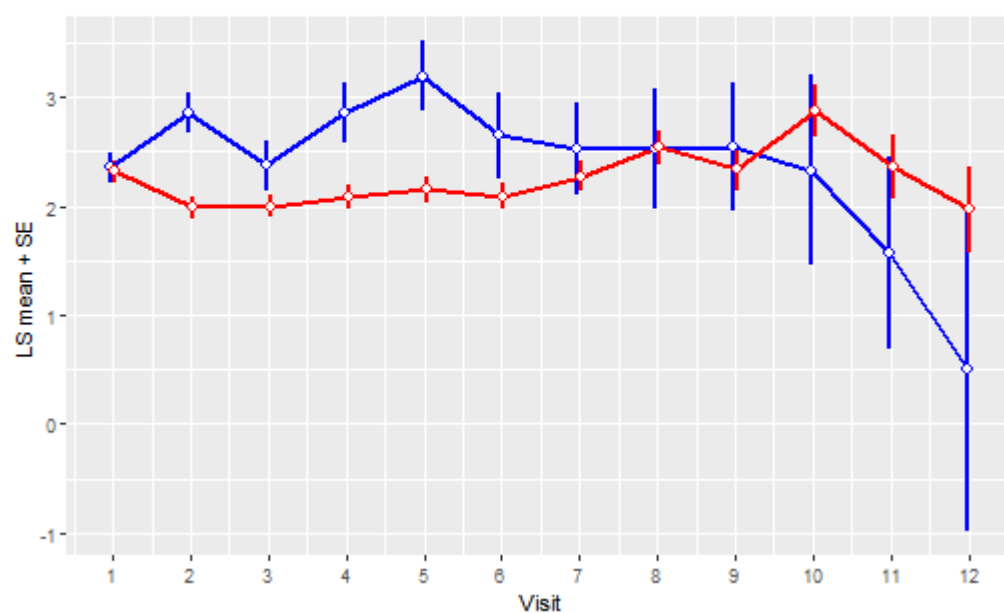
Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

BPI-SF - Pain Interference Scale

Analysis set: FAS

Treatment  BSC/BSoC only

 Lu-PSMA-617+BSC/BSoC



Efficacy PRO - MMRM - BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	513	267
Value at baseline: Mean	3,35	3,48
Value at baseline: SD	2,88	2,88
Change compared to baseline: LS Mean	-0,46	-0,03
Change compared to baseline: SE	0,11	0,33
Difference in mean change	-0,43	.
95% CI LL	-1,11	.
95% CI UL	0,26	.
p-value	0,220	.
SMD as Hedges g	-0,09	.
95% CI LL	-0,24	.
95% CI UL	0,06	.

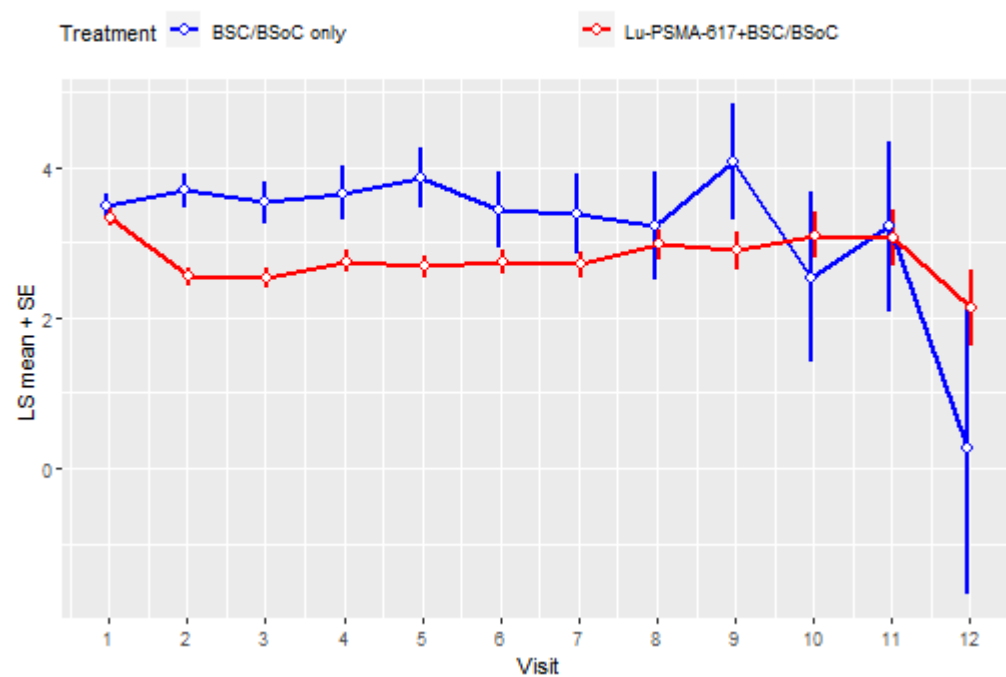
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

BPI2-Pain at its Worst in Last 24 Hours

Analysis set: FAS



Efficacy PRO - MMRM - EQ5D02-EQ VAS Score		
	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	508	268
Value at baseline: Mean	68,59	68,55
Value at baseline: SD	19,58	20,36
Change compared to baseline: LS Mean	0,57	-2,42
Change compared to baseline: SE	0,82	2,38
Difference in mean change	2,98	.
95% CI LL	-1,96	.
95% CI UL	7,93	.
p-value	0,237	.
SMD as Hedges g	0,09	.
95% CI LL	-0,06	.
95% CI UL	0,24	.

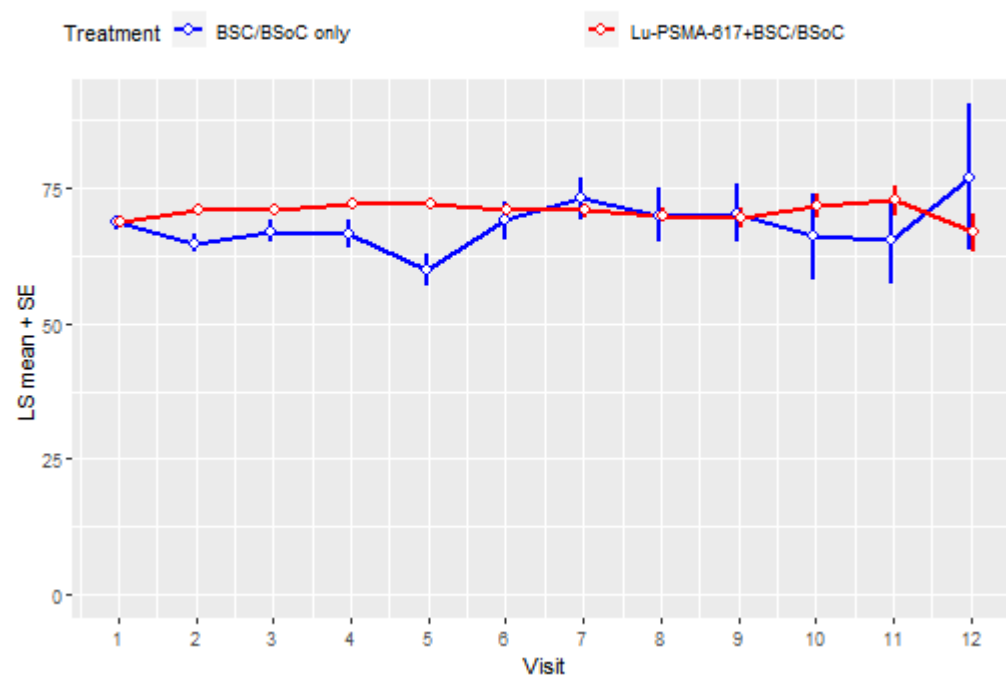
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

EQ5D02-EQ VAS Score

Analysis set: FAS



Efficacy PRO - MMRM - FAC023-I Have Pain		
	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	509	269
Value at baseline: Mean	1,36	1,33
Value at baseline: SD	1,16	1,16
Change compared to baseline: LS Mean	-0,09	0,14
Change compared to baseline: SE	0,04	0,13
Difference in mean change	-0,23	.
95% CI LL	-0,50	.
95% CI UL	0,04	.
p-value	0,096	.
SMD as Hedges g	-0,13	.
95% CI LL	-0,27	.
95% CI UL	0,02	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

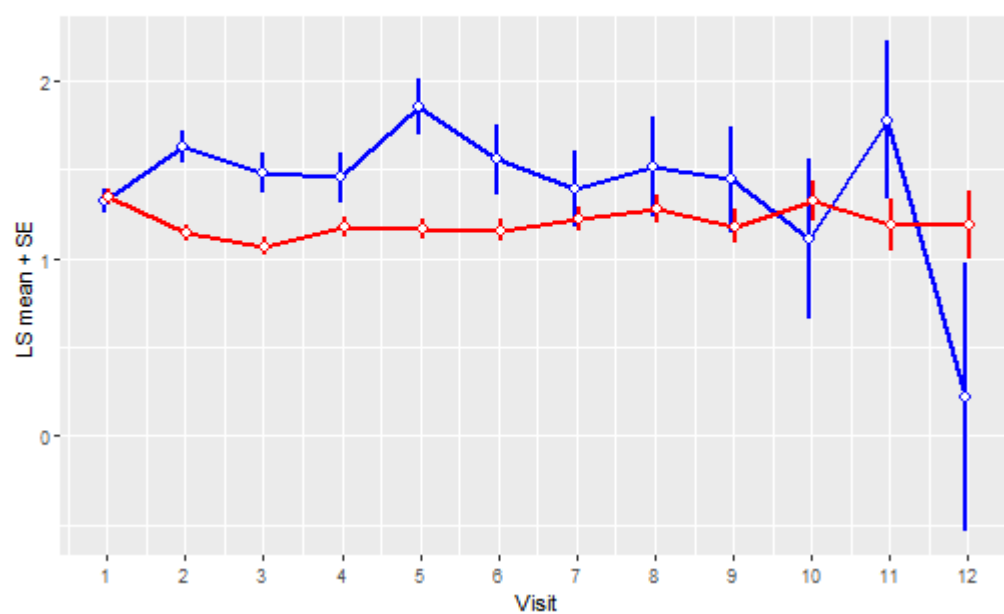
Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

FAC023-I Have Pain

Analysis set: FAS

Treatment BSC/BSoC only

Lu-PSMA-617+BSC/BSoC



Efficacy PRO - MMRM - FACT Advanced Prostate Symptom Index-8

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	510	269
Value at baseline: Mean	21,88	22,13
Value at baseline: SD	5,65	5,51
Change compared to baseline: LS Mean	0,35	-0,48
Change compared to baseline: SE	0,21	0,60
Difference in mean change	0,83	.
95% CI LL	-0,41	.
95% CI UL	2,07	.
p-value	0,188	.
SMD as Hedges g	0,10	.
95% CI LL	-0,05	.
95% CI UL	0,25	.

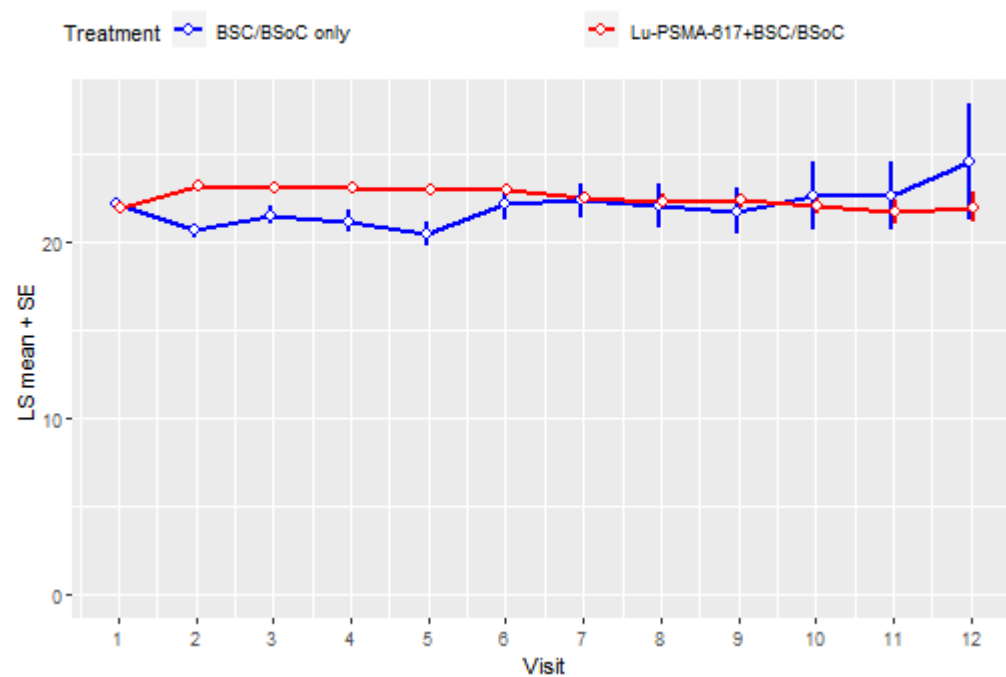
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

FACT Advanced Prostate Symptom Index-8

Analysis set: FAS



Efficacy PRO - MMRM - FACT-G Total score		
	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	510	269
Value at baseline: Mean	79,12	79,66
Value at baseline: SD	15,00	14,76
Change compared to baseline: LS Mean	-0,41	-7,47
Change compared to baseline: SE	0,56	1,57
Difference in mean change	7,06	.
95% CI LL	3,79	.
95% CI UL	10,32	.
p-value	0,000	.
SMD as Hedges g	0,32	.
95% CI LL	0,17	.
95% CI UL	0,47	.

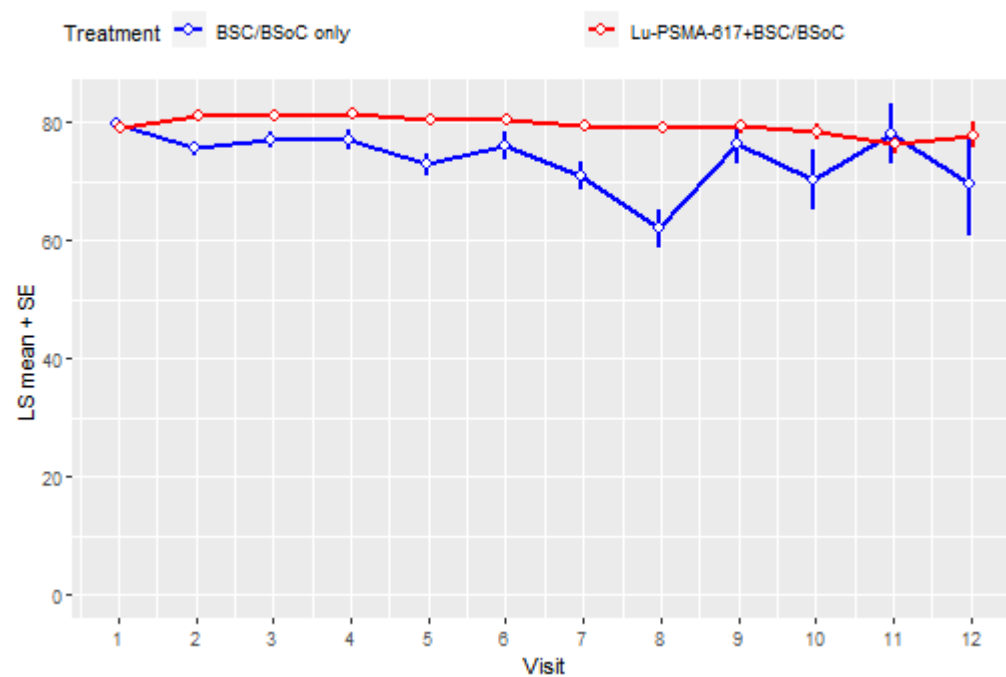
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

FACT-G Total score

Analysis set: FAS

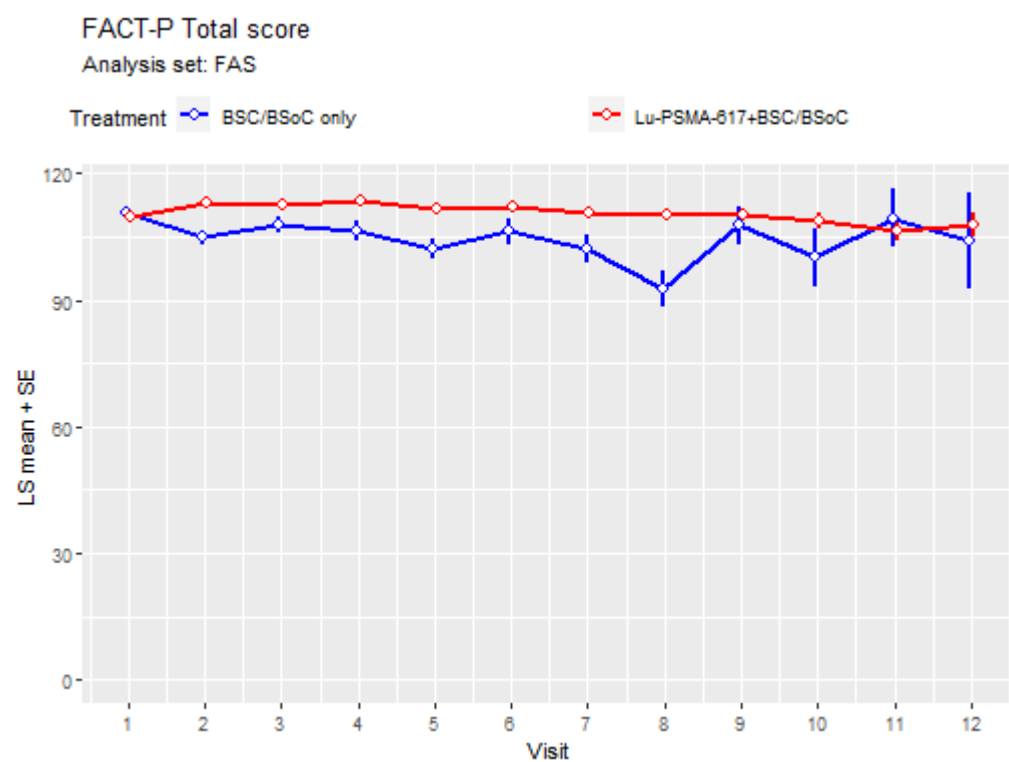


Efficacy PRO - MMRM - FACT-P Total score		
	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	510	269
Value at baseline: Mean	109,74	110,68
Value at baseline: SD	20,75	20,16
Change compared to baseline: LS Mean	-0,57	-8,38
Change compared to baseline: SE	0,76	2,10
Difference in mean change	7,81	.
95% CI LL	3,43	.
95% CI UL	12,19	.
p-value	0,000	.
SMD as Hedges g	0,26	.
95% CI LL	0,11	.
95% CI UL	0,41	.

Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.



Efficacy PRO - MMRM - FACT-P Trial Outcome Index (TOI)		
	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	510	269
Value at baseline: Mean	70,07	70,64
Value at baseline: SD	16,18	15,36
Change compared to baseline: LS Mean	-0,85	-5,49
Change compared to baseline: SE	0,59	1,61
Difference in mean change	4,65	.
95% CI LL	1,29	.
95% CI UL	8,00	.
p-value	0,007	.
SMD as Hedges g	0,20	.
95% CI LL	0,06	.
95% CI UL	0,35	.

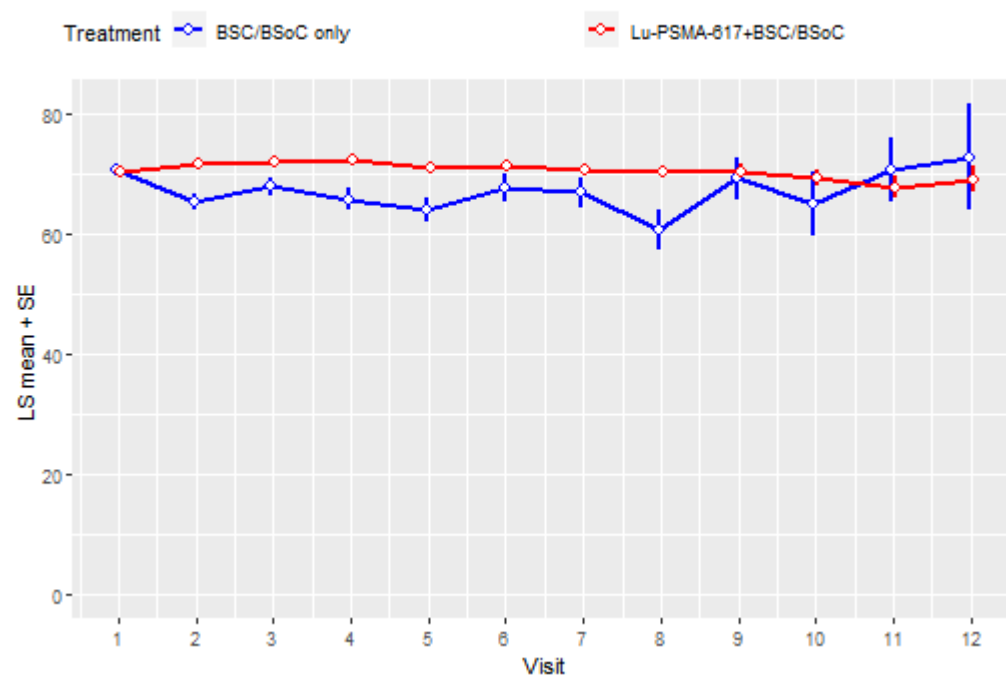
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

FACT-P Trial Outcome Index (TOI)

Analysis set: FAS



Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Emotional Well-Being (EWB)

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	510	269
Value at baseline: Mean	17,46	17,76
Value at baseline: SD	4,12	4,06
Change compared to baseline: LS Mean	0,55	-1,29
Change compared to baseline: SE	0,15	0,46
Difference in mean change	1,84	.
95% CI LL	0,90	.
95% CI UL	2,78	.
p-value	0,000	.
SMD as Hedges g	0,29	.
95% CI LL	0,14	.
95% CI UL	0,44	.

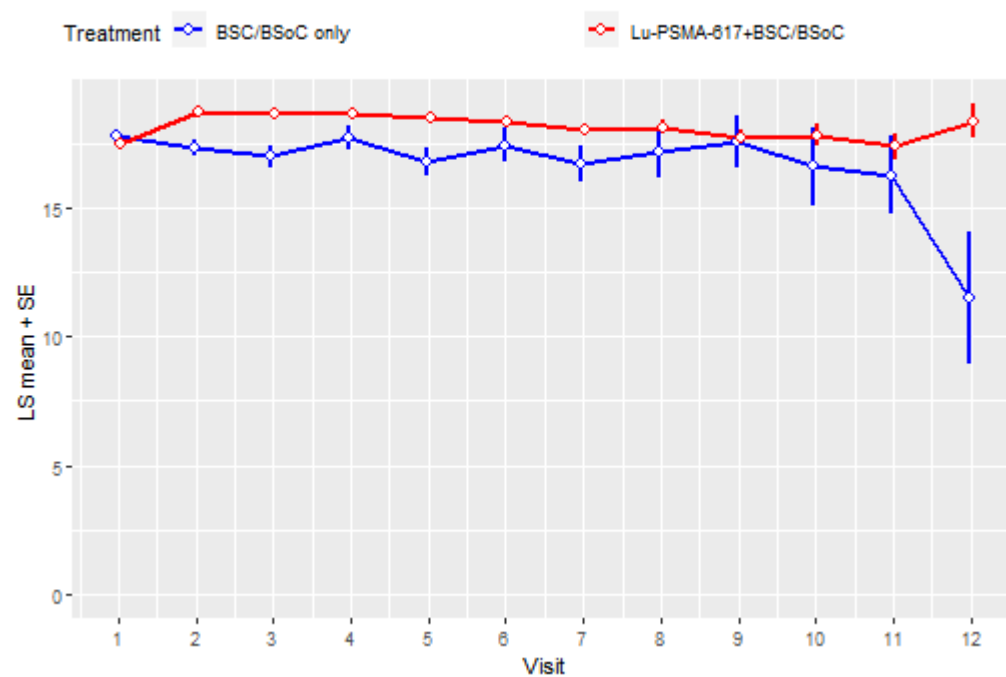
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

FACTP-Emotional Well-Being (EWB)

Analysis set: FAS



Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Functional Well-Being (FWB)

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	510	269
Value at baseline: Mean	17,81	18,07
Value at baseline: SD	6,03	5,62
Change compared to baseline: LS Mean	-0,26	-2,04
Change compared to baseline: SE	0,22	0,66
Difference in mean change	1,78	.
95% CI LL	0,41	.
95% CI UL	3,14	.
p-value	0,011	.
SMD as Hedges g	0,19	.
95% CI LL	0,04	.
95% CI UL	0,34	.

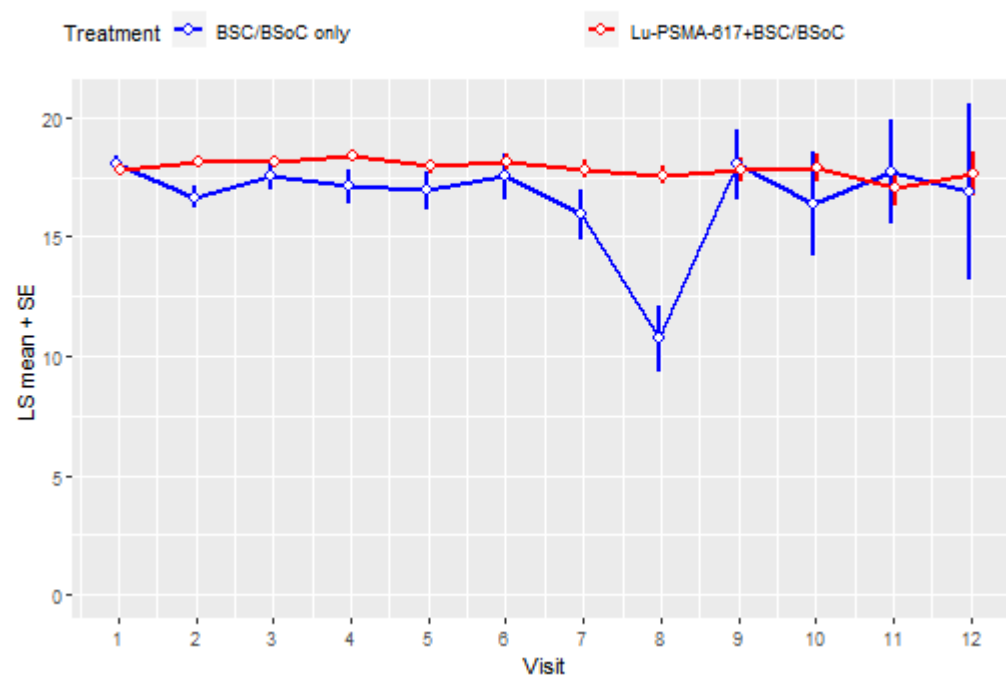
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

FACTP-Functional Well-Being (FWB)

Analysis set: FAS



Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Physical Well-Being (PWB)		
	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	510	269
Value at baseline: Mean	21,64	21,55
Value at baseline: SD	5,14	4,86
Change compared to baseline: LS Mean	-0,36	-2,22
Change compared to baseline: SE	0,20	0,56
Difference in mean change	1,86	.
95% CI LL	0,68	.
95% CI UL	3,03	.
p-value	0,002	.
SMD as Hedges g	0,23	.
95% CI LL	0,09	.
95% CI UL	0,38	.

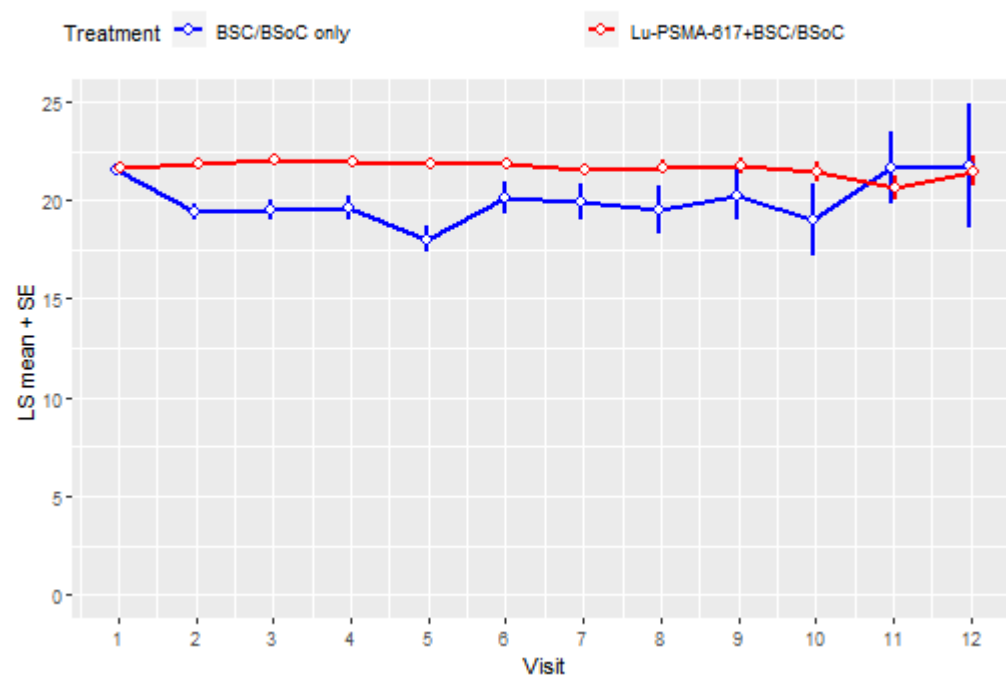
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

FACTP-Physical Well-Being (PWB)

Analysis set: FAS



Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Prostate Cancer Subscale (PCS)

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	510	269
Value at baseline: Mean	30,62	31,02
Value at baseline: SD	7,28	6,87
Change compared to baseline: LS Mean	-0,07	-0,60
Change compared to baseline: SE	0,27	0,76
Difference in mean change	0,53	.
95% CI LL	-1,06	.
95% CI UL	2,11	.
p-value	0,514	.
SMD as Hedges g	0,05	.
95% CI LL	-0,10	.
95% CI UL	0,20	.

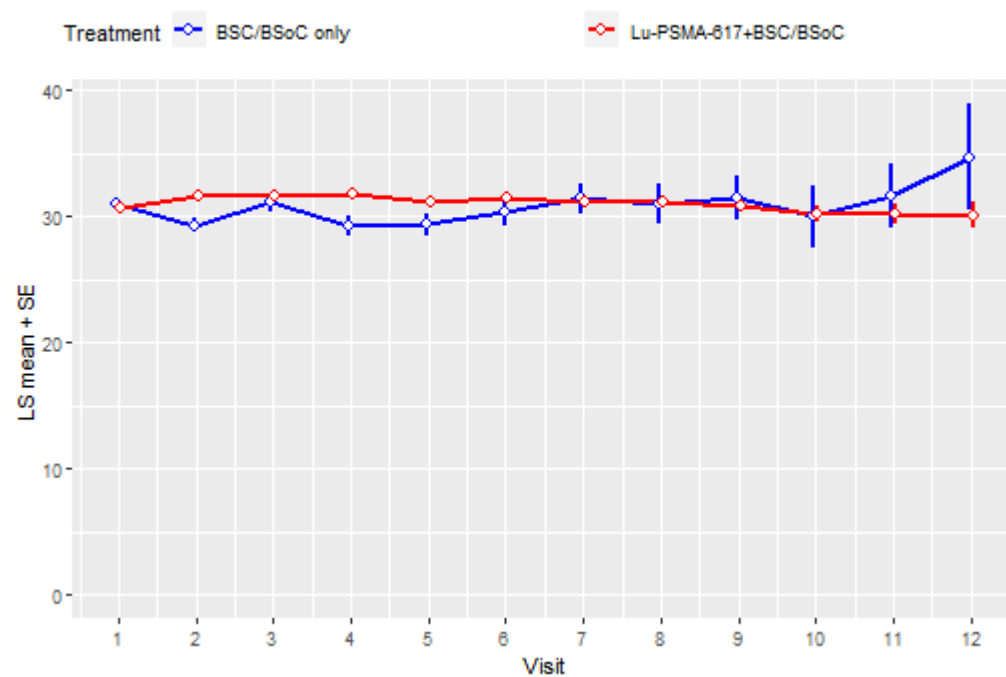
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

FACTP-Prostate Cancer Subscale (PCS)

Analysis set: FAS



Efficacy PRO - MMRM - FACTP-Social/Family Well-Being (SFWB)

	Lu-PSMA-	
	617+BSC/BSoC	BSC/BSoC only
No. patients at baseline	510	269
Value at baseline: Mean	22,21	22,28
Value at baseline: SD	5,07	5,22
Change compared to baseline: LS Mean	-0,28	-1,47
Change compared to baseline: SE	0,20	0,62
Difference in mean change	1,20	.
95% CI LL	-0,08	.
95% CI UL	2,47	.
p-value	0,066	.
SMD as Hedges g	0,14	.
95% CI LL	-0,01	.
95% CI UL	0,29	.

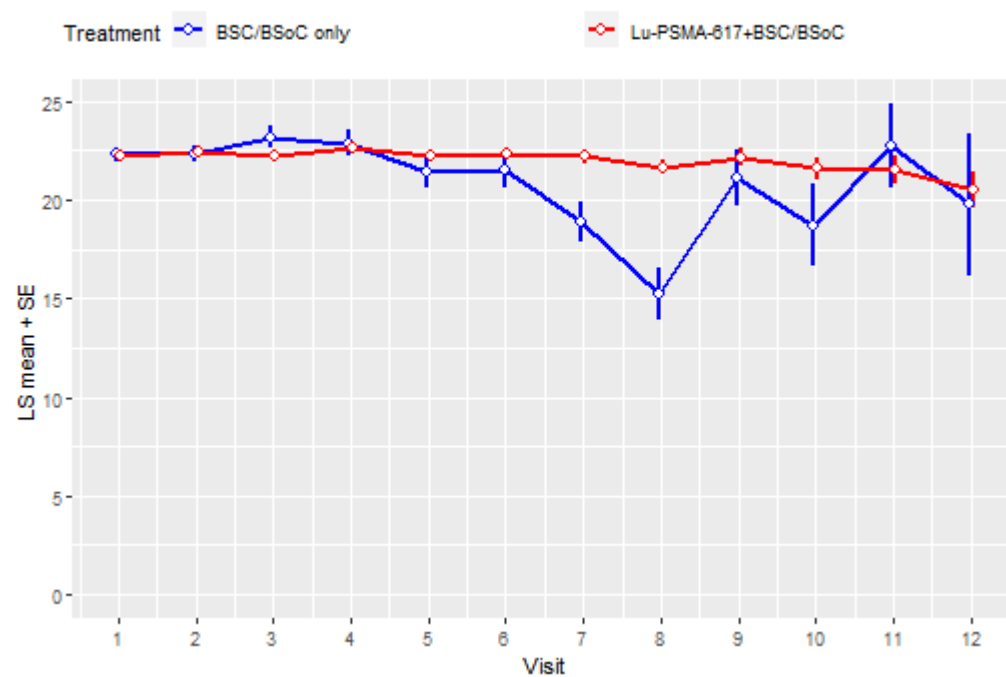
Data cut-off: 27-Jan-2021

Only visits with more than 10 patients are used in the analysis

Estimates are based on a MMRM, treating change from baseline as the dependent variable, treatment and treatment * visit as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit as a repeated measure. Models were run using a compound symmetry covariance matrix, because convergence could not be achieved using an unstructured one.

FACTP-Social/Family Well-Being (SFWB)

Analysis set: FAS



4. Anhang - Beobachtungsdauern je Endpunkt

Tabelle 5: Beobachtungsdauern je Endpunkt aus der Studie VISION für alle randomisierten Patienten (FAS)

VISION (FAS)		
Beobachtungsdauer je Endpunkt (Monate)	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC	BSC/BSoC
Gesamtüberleben		
N	551	280
Median [95%-KI]	20,27 [19,78; 21,03]	19,81 [18,33; 20,83]
Min-Max	0,99-31,47	0,03-27,07
Radiographisches progressionsfreies Überleben		
N	551	280
Median [95%-KI]	14,29 [13,93; 16,39]	2,56 [2,3; 3,98]
Min-Max	0,03-28,39	0,03-27,07
Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)		
N	551	280
Median [95%-KI]	17,35 [16,82; 18,33]	19,81 [n.e.; n.e.]
Min-Max	0,99-31,38	0,03-27,07
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)		
N	551	280
Median [95%-KI]	8,34 [7,43; 8,94]	2,17 [1,97; 2,37]
Min-Max	0,03-31,38	0,03-27,07
Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF		
Stärkster Schmerz (2 Punkte ^a)		
N	474	158
Median [95%-KI]	10,32 [9,2; 11,4]	3,29 [2,86; 4,86]
Min-Max	0,46-28,39	0,03-27,07
Stärkster Schmerz (1,5 Punkte ^b)		
N	474	158
Median [95%-KI]	10,32 [9,2; 11,4]	3,29 [2,86; 4,86]
Min-Max	0,46-28,39	0,03-27,07
Schmerzintensität (2 Punkte ^a)		
N	474	158
Median [95%-KI]	9,33 [8,8; 10,74]	3,68 [3,02; 4,14]
Min-Max	0,46-31,38	0,03-17,22
Schmerzintensität (1,5 Punkte ^b)		
N	474	158
Median [95%-KI]	9,92 [9,07; 11,04]	3,75 [3,02; 4,21]
Min-Max	0,46-31,38	0,03-17,22
Beeinträchtigung durch Schmerz (2 Punkte ^a)		

VISION (FAS)		
Beobachtungsdauer je Endpunkt (Monate)	(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC	BSC/BSoC
N	474	158
Median [95%-KI]	9,92 [8,97; 11,04]	3,75 [2,99; 4,14]
Min-Max	1,22-31,38	0,03-27,07
Beeinträchtigung durch Schmerz (1,5 Punkte^b)		
N	474	158
Median [95%-KI]	10,32 [9,2; 11,5]	3,75 [2,99; 4,3]
Min-Max	1,22-31,38	0,03-27,07
Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P		
Ich habe Schmerzen (0,6 Punkte ^b)		
N	468	157
Median [95%-KI]	10,78 [9,33; 11,66]	4,07 [3,15; 5,06]
Min-Max	1,22-31,38	0,03-17,22
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums		
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums		
N	551	280
Median [95%-KI]	17,97 [17,15; 20,53]	19,81 [n.e.; n.e.]
Min-Max	2,4-28,39	0,03-27,07
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod		
N	551	280
Median [95%-KI]	9,03 [8,38; 9,92]	2,23 [1,74; 2,43]
Min-Max	0,03-28,39	0,03-27,07
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS (15 Punkte ^b)		
N	469	157
Median [95%-KI]	9,76 [8,94; 11,1]	4,21 [3,68; 5,52]
Min-Max	1,22-28,39	0,03-27,07
Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-P		
FACT-P (10 Punkte ^a)		
N	469	157
Median [95%-KI]	11,3 [10,15; 12,48]	4,24 [3,29; 5,72]
Min-Max	1,22-31,38	0,03-19,78
FACT-P (23,4 Punkte^b)		
N	469	157
Median [95%-KI]	9,76 [8,84; 10,97]	3,75 [2,99; 4,21]
Min-Max	1,22-31,38	0,03-27,07
Unerwünschte Ereignisse		

VISION (FAS)		
Beobachtungsdauer je Endpunkt (Monate)	(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC	BSC/BSoC
UE jeglichen Schweregrads		
N	529	205
Median [95%-KI]	11,07 [n.e.; n.e.]	2,83 [2,33; 5,29]
Min-Max	2,4-14,26	0,07-5,29
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
N	529	205
Median [95%-KI]	11,07 [9,92; 12,25]	3,68 [2,79; 4,14]
Min-Max	0,99-28,39	0,07-27,07
Schwerwiegende UE		
N	529	205
Median [95%-KI]	9,76 [9,03; 10,94]	2,99 [2,63; 3,84]
Min-Max	0,92-28,39	0,07-27,07
Therapieabbruch beider Komponenten ((¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan und BSC/BSoC) aufgrund UE		
N	529	205
Median [95%-KI]	8,38 [7,66; 8,9]	2,69 [2,37; 2,99]
Min-Max	0,49-31,38	0,07-27,07
Therapieabbruch entweder von (¹⁷⁷Lu)-Lutetiumvipivotid-tetraxetan oder BSC/BSoC aufgrund UE		
N	529	205
Median [95%-KI]	9,2 [8,71; 10,05]	2,69 [2,37; 2,99]
Min-Max	0,49-31,38	0,07-27,07
a: Prädefiniertes Responsekriterium [22] b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage Die Auswertungen der Beobachtungszeit erfolgten für unerwünschte Ereignisse basierend auf dem FAS Safety Analysis Set, für die sonstigen Endpunkte basierend auf dem FAS (siehe [2]). ¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: Best Supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol 5-Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n/N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

5. Anhang - Anzahl Zensierungen zu Tag 1

Tabelle 6: Anzahl Zensierungen zu Tag 1 aus der Studie VISION für alle randomisierten Patienten (FAS)

VISION (FAS)		
Endpunkt	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zensierung zu Tag 1	
	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC	BSC/BSoC
Anzahl Patienten	551	280
Gesamtüberleben	0 (0%)	2 (0,7%)
Radiographisches progressionsfreies Überleben	17 (3,1%)	93 (33,2%)
Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)	0 (0%)	5 (1,8%)
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod)	2 (0,4%)	12 (4,3%)
Anzahl Patienten	474	158
Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen mittels BPI-SF		
Stärkster Schmerz	0 (0%)	3 (1,9%)
Schmerzintensität	0 (0%)	2 (1,3%)
Beeinträchtigung durch Schmerz	0 (0%)	3 (1,9%)
Anzahl Patienten	469	157
Zeit bis zur Schmerzprogression mittels FACT-P		
Ich habe Schmerzen	0 (0%)	2 (1,3%)
Anzahl Patienten	551	280
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums		
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums	0 (0%)	5 (1,8%)
Zeit bis zur ersten Einnahme eines Opioid-Analgetikums ohne klinische Progression oder Tod	2 (0,4%)	13 (4,6%)
Anzahl Patienten	469	157
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS	0 (0%)	3 (1,9%)
Anzahl Patienten	469	157
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P		
FACT-G	0 (0%)	3 (1,9%)
TOI	0 (0%)	3 (1,9%)
FACT-P	0 (0%)	3 (1,9%)
PWB	0 (0%)	3 (1,9%)
SFWB	0 (0%)	3 (1,9%)
EWB	0 (0%)	3 (1,9%)
FWB	0 (0%)	3 (1,9%)

VISION (FAS)		
Endpunkt	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zensierung zu Tag 1	
	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan + BSC/BSoC	BSC/BSoC
PCS	0 (0%)	3 (1,9%)
FAPSI-8	0 (0%)	3 (1,9%)
Anzahl Patienten	529	205
Unerwünschte Ereignisse	0 (0%)	0 (0%)

5.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	28.04.2023
Stellungnahme zu	(177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan / (Pluvicto®)
Stellungnahme von	<i>Bayer Vital GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 17. April 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan (Pluvicto®) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Bayer ist Zulassungsinhaber von Xofigo® für die 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. Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.	Die Aussagen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.51	<u>IQWiG Nutzenbewertung:</u> Das IQWiG unterscheidet in Tabelle 16 zum Ausmaß des Zusatznutzens zwischen Endpunkten mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer und Endpunkten mit verkürzter Beobachtungsdauer. <u>Anmerkungen:</u> Bayer stimmt nicht zu, dass es sich bei der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen um Endpunkte mit verkürzter Beobachtungszeit handelt, da eine längere Nachbeobachtung für diese Endpunkte aus Sicht von Bayer und auch von Seiten der medizinischen Experten nicht zielführend und auch nicht umsetzbar ist. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) hat beispielsweise in ihrer Stellungnahme im Verfahren zu Nivolumab festgestellt, dass die vom IQWiG geforderte (lebens)lange Nachbeobachtung der Patienten zu Parametern der	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität nicht zielführend ist. So merkt die DGHO an, dass das Verzerrungspotential durch die in späteren Therapielinien eingesetzten Medikamente steigt und sich auch eine Verzerrung durch Faktoren wie ein höheres Lebensalter, Ernährung oder Versorgung der Patienten ergibt, sodass die erhobenen Daten kaum interpretierbar sind. (1) In der mündlichen Anhörung zu diesem Verfahren wurde weiterhin diskutiert, dass von schwer erkrankten Patienten in einem palliativen Krankheitsstadium nicht verlangt werden kann, dass diese noch bis zu ihrem Lebensende Fragebögen zu ihrer Lebensqualität ausfüllen. (2) Ein weiterer Grund, warum eine lebenslange Nachbeobachtung von Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht durchführbar ist, ist organisatorischer Natur. Insbesondere in der Onkologie verlassen Patienten häufig nach einem Krankheitsprogress die klinische Studie, um z.B. eine weitere Therapieoption im Rahmen einer weiteren klinischen Studie eines anderen pharmazeutischen Unternehmens zu erhalten. Sobald Patienten die Studie verlassen haben, können keine Untersuchungen zur Erfassung von Morbiditätsendpunkten mehr durchgeführt werden oder Lebensqualitätsfragebögen im Rahmen	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von regelmäßigen Untersuchungsterminen ausgefüllt werden. Daher ist es praktisch nicht möglich, lebenslang nachbeobachtete Daten zu erheben. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Da eine lebenslange Nachbeobachtung von Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen zum einen auf Grund von Verzerrungsfaktoren und Erwartungen an schwer erkrankten Patienten nicht zielführend ist und zum anderen auch aus organisatorischen Gründen nicht durchführbar ist, sollte die Beobachtungsdauer für die vorliegenden Endpunkte nicht als verkürzt erachtet werden. Entsprechend sollte nach Auffassung von Bayer auch nicht in der Tabelle zum Ausmaß des Zusatznutzens zwischen Endpunkten mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer und Endpunkten mit verkürzter Beobachtungsdauer unterschieden werden.	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Nivolumab Ipilimumab Ösophaguskarzinom Stellungnahme. 2022. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/nivolumab/nivolumab-ipilimumab-oesophaguskarzinom-stellungnahme-20220822.pdf/view>
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stenografisches Wortprotokoll: Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Nivolumab; Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. September 2022 von 10:00 Uhr bis 10:54 Uhr. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-831/2022-09-05_Wortprotokoll_Nivolumab_D-822.pdf

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	08. Mai 2023
Stellungnahme zu	Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan / Pluvicto
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. I.31	<i>In der Studie VISION wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie) erhoben wurden. Zwar wurden Nebenwirkungen auch über den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie) erhoben (Langezeitbeobachtung). Allerdings liegen lediglich Auswertungen zu den einzelnen Studienphasen vor (Behandlungsphase und Langzeitbeobachtung). Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben bzw. ausgewertet werden.</i> Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es erfolgte eine valide Erhebung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Präspezifizierung bis 30 Tage nach Behandlungsende. Die unerwünschten Ereignisse wurden, wie in klinischen Studien üblich, bis zu 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Dieses Vorgehen stellt sicher, dass beobachtete Effekte eindeutig auf die jeweiligen Behandlungen zurückzuführen sind und nicht durch z. B. Folgetherapien verzerrt werden.	
S. I.52	<i>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden und für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lutetium-177 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</i>	<i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die geeignete bzw. nicht geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, vorgenommen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass neben Enzalutamid, Abirateron und BSC weitere Therapieoptionen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie) - wie Cabazitaxel und Olaparib - umfasst sind. Laut IQWiG-Dossierbewertung erlaube die Studie VISION jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten, für

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Das IQWiG schreibt auf S. I.8 seines Berichts Folgendes: <i>„Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multikomparatorstudie).“</i> Eine solche Auswahl war in der Studie VISION mit den beschriebenen Komparatoren gegeben und damit die Forderung einer Multikomparatorstudie umgesetzt. Es ist aus Sicht von MSD nicht nachvollziehbar, dass trotz der Umsetzung der geforderten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit mehreren Optionen eine Aufteilung in Subpopulationen wie vom IQWiG erfolgen soll und der Zusatznutzen nicht für die gesamte Population ausgesprochen wird. Vorgeschlagene Änderung:	die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Zudem bezeichnen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Stellungnahmeverfahren die Subgruppe der Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, als biologisch und klinisch distinkte Patientenpopulation verglichen mit Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Daher erachtet es der G-BA als sachgerecht, eine Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen in Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a1)) und Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a2)).

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Zusatznutzen von Lutetium (177Lu) Vipivotidtraxetan gilt für die Gesamtpopulation.	
S. I.52	<i>In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Unter qualitativer Betrachtung der vom pU herangezogenen Ergebnisse zu Nebenwirkungen werden jedoch keine Nachteile in einem Ausmaß vermutet, welche den positiven Effekt beim Gesamtüberleben infrage stellen könnten. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden und für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren</i>	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach mindestens 2 Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie VISION vor. In der Studie VISION wurde (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen. Mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ergibt sich neben der Gesamtpopulation eine in weiten Teilen auswertbare Teilpopulation, da der differentielle Anteil an Patienten, die keine

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Zusatznutzen von Lutetium-177 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i> Anmerkung: Das IQWiG zieht für die Bewertung des Zusatznutzens lediglich den Endpunkt Gesamtüberleben heran. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind aus Sicht des IQWiG für die Nutzenbewertung nicht geeignet, es merkt jedoch an, dass die Ergebnisse zu Nebenwirkungen auf keine Nachteile der Therapie mit Lutetium-177 hindeuten: „Unter qualitativer Betrachtung der vom pU herangezogenen Ergebnisse zu Nebenwirkungen werden jedoch keine Nachteile in einem Ausmaß vermutet, welche den positiven Effekt beim Gesamtüberleben infrage stellen könnten.“ Eine Herabstufung des Zusatznutzens in der Gesamtschau von erheblich auf nicht quantifizierbar ist aus Sicht von MSD nicht nachvollziehbar. Vorgeschlagene Änderung: Der in der Studie beobachtete Überlebensvorteil von Lutetium-177 gegenüber der zVT sowie das gute Nebenwirkungsprofil von Lutetium-177 sollten in der Nutzenbewertung Berücksichtigung	Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen < 15 Prozentpunkte beträgt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) als auch der Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) ein deutlicher Vorteil zugunsten von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie. In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie unter Betrachtung des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten der Teilpopulation. Für die Endpunkte Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	finden. Eine Herabstufung des Zusatznutzens in der Gesamtschau auf nicht quantifizierbar sollte daher nicht vorgenommen werden.	Teilpopulation insgesamt ein Vorteil aufgrund der Vermeidung von SUEs feststellen. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile. In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ebenfalls insgesamt ein Vorteil festzustellen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für (177)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der ITM Pharma Solutions GmbH

Datum	04.05.2023
Stellungnahme zu	(177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom)
Stellungnahme von	<i>ITM Pharma Solutions GmbH</i> Walther-van-Dyck Str. 4 85748 Garching

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ITM Pharma Solutions GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In seiner Nutzenbewertung zum (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan vom 12.04.2023 weist das IQWiG unter Bezugnahme auf die Ausführungen des pU auf Unklarheiten bei der Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation hin (IQWiG-Berichte – Nr. 1538; Seiten II.5 bis II.13). In der Gesamtschau des IQWiG führen diese Unklarheiten zu einer <u>Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl an Patienten in der Zielpopulation</u>. Die angeführten Gründe sind Unklarheiten bzgl. der: 1. Auswahl der Daten zur Bemessung der Zielpopulation auf Basis aller Verordnungen im 3-jährigen Beobachtungszeitraum <u>oder</u> auf Basis von individuellen Beobachtungszeiträumen 2. Erfassung der Auswertungs-relevanten Therapiewechsel innerhalb des Beobachtungszeitraumes (36 Monate) oder nur im Verordnungszeitraum (12 Monate) 3. Die Zielgruppen-relevante Abschätzung der Anzahl von Patienten, denen nach maßgeblicher Vortherapie keine weitere Arzneimitteltherapie angeboten wurde, <u>oder</u> die mit anderen unterstützenden Substanzen therapiert wurden 4. In den Schritten 2a und 2b die Vornahme eines Ausschlusses von Patienten, die mit Olaparib, Lutetium-177-PSMA oder Radium-223 wurden, mit der Begründung, dass diese Produkte auf spätere Therapielinien hinweisen	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet, die folgend mit den hauptsächlichen Gründen darlegt werden. Die Darstellung der spezifischen Aufgreifzeiträume von Arzneimittelverordnungen für die Schätzung der Patientenzahlen im Jahr 2020 sowie die Hochrechnung von Anteilswerten auf männliche GKV-Versicherte sind nicht vollständig nachvollziehbar, wodurch sich zum einen durch die Unklarheiten bezüglich der Aufgreifzeiträume eine Unterschätzung der Patientenzahlen nicht ausschließen lässt und sich zum anderen aufgrund der Unsicherheiten in der Hochrechnung auf GKV-Versicherte eine geringfügig höhere Patientenzahl ergibt. Hinzu kommen Unklarheiten bei der Übertragbarkeit der Anteilswerte auf die vorliegende Zielpopulation der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, welche daher rühren, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen und die darauf basierenden Anteilswerte auf Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom beruhen.

Stellungnehmer: ITM Pharma Solutions GmbH

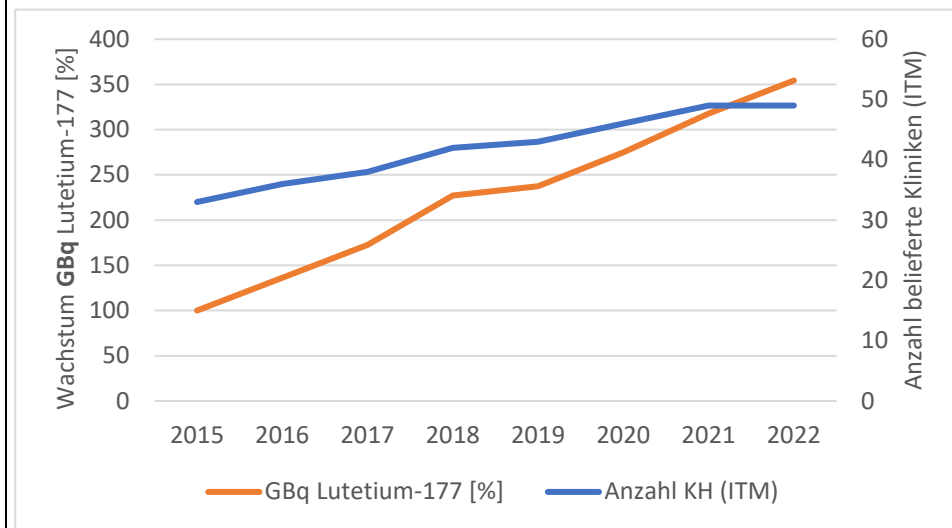
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. Der vom pU vorgenommene Einschluss von Cabazitaxel <u>und</u> Docetaxel als Bestandteile einer taxanhaltigen ChT als Vortherapie. Laut G-BA wird Docetaxel als taxanhaltige ChT im Rahmen einer vorangehenden Vortherapie verstanden. Das IQWiG merkt an, dass die methodischen Unklarheiten und die Kriterien für die Bestimmung der Zielpopulation ein Risiko darstellen, dass zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl von Patienten im Anwendungsgebiet führt. Als pharmazeutischer Unternehmer beliefert die ITM Pharma Solutions GmbH (ITM) deutsche Krankenhäuser mit EndolucinBeta (n.c.a. Lutetium-177) welches unter anderem zur patientenindividuellen Anwendung bei Prostatakarzinompatienten gemäß §13(2b) AMG genutzt wird. Als Hersteller von Lutetium-177 beliefert die ITM Pharma Solutions GmbH ebenfalls die Novartis Pharma AG, die daraus in einem weiteren Schritt das Produkt (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan herstellt und dieses über die Tochter Novartis Radiopharmaceuticals GmbH in Deutschland vertreibt. Auf Basis der eigenen Auslieferungen von Lutetium-177, <u>ohne</u> die Belieferung der Novartis Radiopharmaceuticals GmbH, registriert die ITM eine anhaltend steigende Nachfrage nach Lutetium-177 (Abb. 1). Im Zeitraum 2015 bis 2022 stieg die Anzahl der nachfragenden Krankenhäuser von 33 (2015) auf 47-49 (2021/2022). Der prozentuale Anstieg der Auslieferungen von Lutetium-177 und die Zunahme von Kliniken, die gemäß §13(2b) AMG patientenindividuelle Dosierungen	

Stellungnehmer: ITM Pharma Solutions GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zubereiten, ist in Übereinstimmung mit der Arbeit von Luka Flegar et al. (2023). Die Gruppe identifizierte für den OPS 8–530.d0 (Therapie mit offenen Radionukliden: Intravenöse Radioliganden-Therapie: Therapie mit Lutetium-177-PSMA-Liganden Therapie mit Lutetium-177-PSMA-Liganden) im Zeitraum 2016 bis 2020 einen prozentualen Anstieg von 224% (Quelle: Qualitätsberichten der deutschen Krankenhäuser, des Deutschen Krankenhausverzeichnis (DKV) und der DESTATIS Datenbank) (Abb.2). ¹⁴ Die Abb. 3 zeigt, dass die Zunahme der Fälle von PSMA-gerichteter Ligandentherapie, Häufigkeit der Aktivierungen des OPS 8–530.d0, synchron verläuft mit den Auslieferungen von Lutetium-177 [%] durch ITM an die Kliniken, die aufgrund des Vorhandenseins einer nuklearmedizinischen Abteilung eine qualitätsgesichert Anwendung sichern können.	

14 Luka Flegar et al. "Adoption of Lutetium-177 PSMA radioligand therapy for metastatic castration resistant prostate cancer: a total population analysis in Germany from 2016 to 2020," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (February 2023), Seite 4.

Abb 1: Kliniken in Deutschland und %-Anstieg der Liefermengen von Lutetium-177 [GBq] 2015-2022



GBq - Gigabecquerel

Abb. 2: Kliniken in Deutschland - Vergleich Belieferung mit Lutetium-177 (ITM) mit Durchführung von ^{177}Lu -PSMA gerichteter Therapien (DKV)

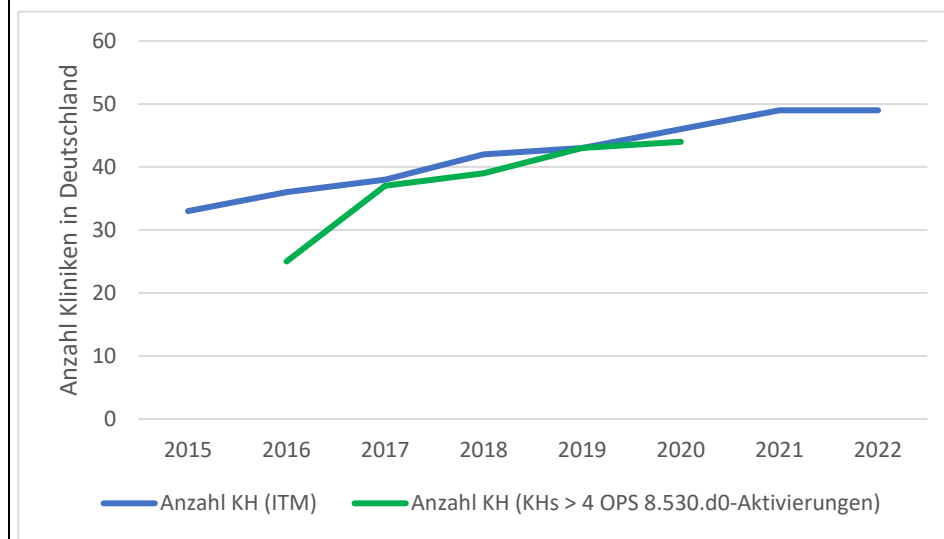
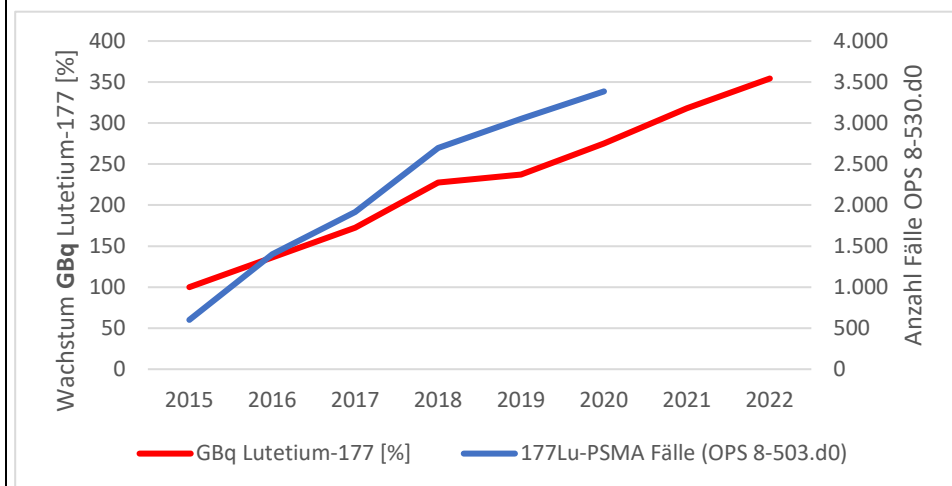


Abb. 3: Zunahme (%) an Lieferungen Lutetium-177 ([GBq] ITM) und Fälle 177Lu-PSMA gerichteter Therapien 2015-2022 (Qualitätsberichte)



In der Gesamtschau decken sich die prozentualen Zunahmen der ¹⁷⁷Lu-PSMA gerichteten Therapien an deutschen Kliniken mit den Auslieferungen an Lutetium-177 durch ITM an die Kliniken, die mittels DKV-Berichten die Aktivierung des OPS 8.530.d0 kenntlich gemacht haben. Der in der Vergangenheit beobachtete Trend ist anhaltend positiv und kann bis in das Jahr 2022 erweitert werden. Aufgrund ihrer Bedeutung für die (1) Gewährleistung der Versorgungssicherheit der Patienten im Anwendungsgebiet von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan <u>und</u> (2) für die Sicherheit der Belieferung von Kliniken für patientenindividuellen Zubereitungen gemäß §13(2b) AMG, teilt die ITM die Erwägungen des IQWiG in Bezug auf die Bemessung der Zielpopulation. Die ITM wird durch Anpassung ihrer Kapazitäten (Bezug der Rohstoffe, Herstellung der Vorprodukte) die Sicherstellung der Versorgungssicherheit für betroffene Patienten gewährleisten. Ein besseres Verständnis der wirklichen Größe der Zielpopulation ist dafür eine unabdingbare Voraussetzung. Als betroffenes Unternehmen gemäß §19 VerfO (§35a SGB V) sieht die ITM die Voraussetzungen für die Teilnahme am Stellungnahmeverfahren und an der mündlichen Anhörung als gegeben an. Vielen Dank	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ITM Pharma Solutions GmbH

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

Literaturverzeichnis

Flegar, L, S.G. Thoduka², D. Librizzi² et al., "Adoption of Lutetium-177 PSMA radioligand therapy for metastatic castration resistant prostate cancer: a total population analysis in Germany from 2016 to 2020," (PDF-Download) *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (February 2023)

5.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05. Mai 2023
Stellungnahme zu	Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan / Pluvicto, 2023-01-15-D-894
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 17. April 2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Lutetium (177Lu) Vipivotidtraxetan. Dieser Wirkstoff ist in Kombination mit Androgendeprivationstherapie zugelassen für das PSMA-positive, metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom mit Progredienz nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie. Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als Hersteller onkologischer Therapien mit laufenden Studien in der Indikation Prostatakarzinom Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.52	Saldierung des Zusatznutzens nicht nachvollziehbar <i>„In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Unter qualitativer Betrachtung der vom pU herangezogenen Ergebnisse zu Nebenwirkungen werden jedoch keine Nachteile in einem Ausmaß vermutet, welche den positiven Effekt beim Gesamtüberleben infrage stellen könnten. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden und für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lutetium-177 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i>	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von (177Lu) Lutetiumvivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach mindestens 2 Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie VISION vor. In der Studie VISION wurde (177Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen. Mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ergibt sich neben der Gesamtpopulation eine in weiten Teilen auswertbare Teilpopulation, da der differentielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen < 15 Prozentpunkte beträgt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) als auch der

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Trotz Vorteilen im Gesamtüberleben, die als erheblich eingestuft werden, leitet das IQWiG insgesamt lediglich einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel ab. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Die Anmerkungen zum Studiendesign der Studie VISION hinsichtlich des Verzerrungspotentials sind nachvollziehbar, ebenso die Abstufung der Ergebnissicherheit der Studie auf einen Anhaltspunkt. Nicht nachvollziehbar ist, warum die Ergebnisse aller weiteren Endpunkte neben dem Gesamtüberleben vollständig nicht berücksichtigt werden. Der pU ist den Anforderungen des Templates für Modul 4 nachgekommen und hat die Analysen für alle Endpunkte für die ITT-Population dargestellt. Diese Analysen zeigen deutliche Vorteile für das zu bewertende Arzneimittel. Das als hoch eingestufte Verzerrungspotential der Endpunkte ist nachvollziehbar, rechtfertigt jedoch nicht eine komplette Nicht-Berücksichtigung der im Modul 4 dargestellten Daten neben dem Gesamtüberleben.	Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) ein deutlicher Vorteil zugunsten von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie. In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie unter Betrachtung des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten der Teilpopulation. Für die Endpunkte Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation insgesamt ein Vorteil aufgrund der Vermeidung von SUEs feststellen. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Vorteile in den Endpunkten neben dem Gesamtüberleben sollten zumindest supportiv dargestellt werden und in die Saldierung des Zusatznutzens eingehen. Eine Herabstufung des Zusatznutzens, der sich im Gesamtüberleben als erheblich darstellt, ist angesichts der hohen Verzerrung der anderen Endpunkte nachvollziehbar, allerdings erscheint die Ableitung eines lediglich nicht quantifizierbaren Zusatznutzens angesichts der gezeigten positiven Effekte für die Endpunkte neben dem Gesamtüberleben nicht gerechtfertigt.	In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ebenfalls insgesamt ein Vorteil festzustellen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für (177)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	08.05.2023
Stellungnahme zu	Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan/Pluvicto
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der am 17. April 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan (Pluvicto) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-) Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen (PSMA)-positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Anmerkung: Das IQWiG erstellte die vorliegende Nutzenbewertung unter Einbindung eines externen Sachverständigen. Laut Nutzenbewertung beinhaltet die Beratung „die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen“.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Astellas begrüßt die Einbindung von externen Sachverständigen in die Nutzenbewertung. Gleichzeitig bleibt unklar, welchen Beitrag der Sachverständige genau geleistet hat. Eine transparente Darstellung der Beiträge des externen Sachverständigen und der Fragen des IQWiG wäre hier wünschenswert.	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.05.2023
Stellungnahme zu	Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan (Pluvicto)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. April 2023 eine Nutzenbewertung zu Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan (Pluvicto) von Novartis Radiopharmaceuticals GmbH veröffentlicht. Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan ist zugelassen in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor- (AR-) Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen- (PSMA-)positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und unter Auswahl von Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation) sowie Best supportive Care fest. Das IQWiG sieht für Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund von erheblichen Vorteilen im Gesamtüberleben. Für andere Endpunktkategorien lägen keine verwertbaren Daten vor. Für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, sei ein Zusatznutzen nicht belegt, da die beiden Wirkstoffe in der	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugrundeliegenden Studie nicht als Komparatoren umgesetzt waren. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.	
Nichtberücksichtigung weiterer Endpunktkategorien unverhältnismäßig Das IQWiG zieht lediglich die Daten zum Gesamtüberleben heran und erkennt, trotz erheblicher Vorteile bei diesem Endpunkt, in der Gesamtabwägung lediglich einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in einer Patientengruppe an. Es ist in Frage zu stellen, ob dies dem gezeigten Vorteil gerecht wird. Darüber hinaus erscheint die Nichtberücksichtigung der weiteren Endpunktkategorien, bspw. Symptomatische skelettbezogene Ereignisse, unverhältnismäßig. Es wäre zu wünschen, dass auch diese in die Bewertung des Zusatznutzens einfließen und die verfügbare Evidenz herangezogen wird.	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach mindestens 2 Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie VISION vor. In der Studie VISION wurde (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen. Mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ergibt sich neben der Gesamtpopulation eine in weiten Teilen auswertbare Teilpopulation, da der differentielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen < 15 Prozentpunkte beträgt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) als auch der Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) ein deutlicher Vorteil zugunsten von (177Lu)

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie. In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie unter Betrachtung des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten der Teilpopulation. Für die Endpunkte Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation insgesamt ein Vorteil aufgrund der Vermeidung von SUEs feststellen. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile. In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ebenfalls insgesamt ein Vorteil festzustellen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für (177)Lutetiumvipivotidtraxetan in

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan nach § 35a SGB V.
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraxetan nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)

Datum	8. Mai 2023
Stellungnahme zu	Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan / Pluvicto®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die DGN bedankt sich für die Gelegenheit, zu diesem Thema Stellung nehmen zu dürfen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan nach § 35a SGB V.
Das Prostatakarzinom ist die häufigste bösartige Krebserkrankung und die zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache bei Männern in Deutschland. Das Stadium des metastasierten kastrations-resistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) hat dabei mit 56% die höchste jährliche Sterblichkeit, das mediane Überleben liegt zwischen 1-2 Jahren. Da diese Patientenpopulation zudem in der Regel relativ alt ist und somit stärker von behandlungsassoziierten Toxizitäten und Nebenwirkungen beeinträchtigt wird, besteht insbesondere Bedarf an zielgerichteten, gut verträglichen Therapieoptionen.	
In Deutschland stehen nach letztem Stand 762 nuklearmedizinische Therapiebetten für die stationäre Versorgung von Patienten mit Tumorerkrankungen zu Verfügung [1]. Dies entspricht einem Verhältnis von 0,9 Betten pro 100.000 Einwohner. Die gegenwärtige Bettenkapazität kann für die aktuelle Zulassung bei optimaler Auslastung die Versorgung mit 177Lu-PSMA-617 in Deutschland sicherstellen [2].	
Für eine flächendeckende Versorgung mit PSMA-Radioligandentherapie ist jedoch auch eine flächendeckende Verfügbarkeit der PSMA-gerichteten Bildgebung essenziell. Hintergrund ist die Notwendigkeit des Nachweises der Expression von PSMA mittels molekularer PET-Bildgebung oder alternativ Szintigraphie als Voraussetzung für den Einsatz von 177Lu-PSMA-617. In Übereinstimmung mit den Ausführungen der DGHO [3], ist eine Orientierung für die PET an den Einschlusskriterien der VISION-Studie sinnvoll:	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
– PSMA positives, qualitätsgesichertes PET – Vorhandensein einer ausreichenden PSMA-Expression in den Metastasen	
Eine Vergütung der PSMA-PET vor Radioligandentherapie wird aktuell über u. a. die ASV urologische Tumoren (ASV Appendix Anlage 1.1 a, Tumorgruppe 3) ermöglicht. Jedoch ist die Anzahl und Verteilung der bestehenden ASV Teams nicht ausreichend für eine flächendeckende Versorgung in Deutschland. Die ASV-Servicestelle weist für diese Tumorgruppe bundesweit 95 ASV-Teams aus [4], jedoch mit Konzentration im Südwesten der Republik. Weniger als 5 ASV Teams sind in den Flächenländern Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Rheinland-Pfalz aktiv. Zudem zeigte eine wissenschaftliche Umfrage der Berufsverbände DGN und BDN für das Jahr 2021, dass weniger als 10% der PET Untersuchungen über die ASV abgerechnet werden [5]. Die bestehende ASV-Struktur ist damit nicht ausreichend für einen flächendeckenden Zugang der notwendigen bildgebenden Indikationsstellung zur PSMA-Therapie. Daher muss eine kostendeckende Refinanzierung der PSMA-PET-Bildgebung auch außerhalb der ASV ermöglicht werden. Falls ein qualitätsgesichertes PET regional nicht verfügbar ist, sollte alternativ eine Bildgebung mit PSMA-Szintigraphie ermöglicht werden. Daher muss in Zukunft zur breiten Versorgung sowohl die PSMA-PET als auch -Szintigraphie (sowohl in stationärer als auch ambulanter Versorgung) auch außerhalb der ASV abgerechnet werden können.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundlage für die Stellungnahme zum Einsatz des radioaktiven Medikamentes (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan ist die VISION-Studie. Diese ist eine internationale, prospektive, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte und multizentrisch angelegte Phase III-Studie, die bei erwachsenen Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC signifikante Vorteile für sämtliche patientenrelevante Endpunkte nachweisen konnte. Patienten, die zuvor eine Behandlung mit Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie erfahren haben, wurden in der Studie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit BSC/BSoc (Best Supportive Care/Best Standard of Care) oder im Vergleichsarm mit BSC/BSoc alleine therapiert. Die Vorteile in der Gruppe mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan ergaben sich hierbei für alle analysierten Subgruppen, insbesondere auch unter besonderer Betrachtung einer gesonderten Analyse der Patienten, welche nach dem 05.03.2019 in die Studie eingeschlossen wurden. Zur der durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) angefragten Subgruppe (Daten ab dem 05.03.2019) sind bereits dedizierte Analysen auf Fachkongressen vorgestellt und publiziert worden [6 – 8].	
Auf Basis dieser Daten begrüßt die DGN die Einschätzung des IQWiG, welches für den Endpunkt Mortalität einen erheblichen Zusatznutzen der Radioligandentherapie beschreibt. Für die Beurteilung des Zusatznutzens hinsichtlich Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lagen nach der vom IQWiG erfolgten Beurteilung formal keine geeigneten Daten vor, da die methodisch geforderte Rücklaufquote der zur Erfassung der verschiedenen Items notwendigen Fragebögen unter 70% lag bzw. ein	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach mindestens 2 Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
>15% Unterschied in der Drop-Out Rate zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten war [9]. Insbesondere für die Beurteilung der Lebensqualität weist die DGN darauf hin, dass eine Komplettierung der Fragebögen durch die fortgeschrittene Erkrankung und den dadurch eingeschränkten Allgemeinzustand in beiden Behandlungsarmen eingeschränkt ist. Trotzdem betont die DGN, dass eine hohe Effektstärke zugunsten der Radioligandentherapie für alle Aspekte hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität gemessen wurde. Diese Ergebnisse unterstreichen auch die langjährig bestehende Erfahrung in Deutschland mit dieser zielgerichteten und nebenwirkungsarmen Therapie. Die in der VISION Studie beobachtete signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Lebensqualität [6, 7] (Patientengruppe ab dem 05.03.2019) oder bis zum Auftreten einer schweren Nebenwirkung [10, Seite 213 und 214] (Gesamtgruppe) unterstreicht den Zusatznutzen der Radioligandentherapie. Es liegen veröffentlichte Daten zu den vom IQWiG angefragten Subgruppenanalysen der VISION Studie (Patientengruppe ab dem 05.03.2019) vor [6, 7, 11]. Auf Basis dieser Daten kommt die DGN insgesamt zu folgender Einschätzung: Endpunkt „Mortalität“ Die DGN schließt sich der Beurteilung durch das IQWiG an Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität, FACT-P“ – Patientenkohorte: Ab dem 05.03.2019 – Zusatznutzen: Erheblich	gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie VISION vor. In der Studie VISION wurde (177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen. Mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ergibt sich neben der Gesamtpopulation eine in weiten Teilen auswertbare Teilpopulation, da der differentielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen < 15 Prozentpunkte beträgt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) als auch der Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) ein deutlicher Vorteil zugunsten von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie. In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie unter Betrachtung des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten der Teilpopulation. Für die Endpunkte Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) liegen keine geeigneten Daten vor.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
– Quantifizierung: Quantifizierbar Endpunkt „Morbidity, BPI-SF“ – Patientenkohorte: Ab dem 05.03.2019 – Zusatznutzen: Erheblich – Quantifizierung: Quantifizierbar Endpunkt „Morbidity, Symptomatische Skelettbezogene Ereignisse“ – Patientenkohorte: Ab dem 05.03.2019 – Zusatznutzen: Erheblich – Quantifizierung: Quantifizierbar Endpunkt „Morbidity, <u>EQ-5D VAS</u>“ – Patientenkohorte: Ab dem 05.03.2019 – Zusatznutzen: Erheblich – Quantifizierung: Quantifizierbar Endpunkt „Nebenwirkungen“ – Patientenkohorte: Gesamt und Expositions-adjustiert – Zusatznutzen: Erheblich – Quantifizierung: Quantifizierbar	Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation insgesamt ein Vorteil aufgrund der Vermeidung von SUEs feststellen. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile. In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidity. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ebenfalls insgesamt ein Vorteil festzustellen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für (177)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Insgesamt</u> – Patientenkohorte: Ab dem 05.03.2019 – Zusatznutzen: Erheblich – Quantifizierung: Quantifizierbar Unter Betrachtung der Patientengruppe ab dem 05.03.2019 ergibt sich somit in Zusammenschau ein erheblicher quantifizierbarer Zusatznutzen in insgesamt 5 von 5 Endpunkten. Die DGN bewertet den Zusatznutzen der PSMA-Radioligandentherapie für die in der VISION-Studie beschriebenen Patientenkohorte daher insgesamt als erheblich und quantifizierbar.	
Im Folgenden werden die einzelnen Unterpunkte weiter erläutert:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mortalität Anmerkung: Die DGN stimmt der Feststellung des erheblichen, quantifizierbaren Zusatznutzen durch das IQWiG zu. Weiterführende Anmerkungen sind hierzu nicht erforderlich. Vorgeschlagene Änderung: Keine	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache und wurde als einziger Endpunkt bis zum Studienende erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.
I.48	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate) Anmerkung: Auswertungen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mittels FACT-P aus dem RCT (VISION-Studie) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ((177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan) wurden als <i>Zeit bis zur ersten</i>	<u>FACT-P</u> Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-P, beträgt der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen sowohl für die Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch die Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) > 15 Prozentpunkte. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Verschlechterung</i> im Dossier zur Nutzenbewertung in Tabelle 4-66 dargestellt [10, Seite 194/1534]. Dieser Tabelle lagen Daten zugrunde, die auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs. 280 Patienten im Vergleichsarm) basierten. Der FACT-P (hier 23,4 Punkte; post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage) zeigte für den Vergleich der Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm einen signifikanten Unterschied (HR 0,37 [95%-KI 0,26; 0,52]; $p < 0.001$). Dies ist auch in Abbildung 28 des Dossiers dargestellt [10, Seite 200/1534]. Aufgrund des gehäuften Rückzugs der Einwilligung zur Einnahme der Studienmedikation im Vergleichsarm wurden für den relevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ Auswertungen durchgeführt, in die ab dem 05.03.2019 randomisierte Patienten eingingen (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm). Für diese Auswertungen wird in der Dossierbewertung des IQWiG [12, Seite I.13] ausgeführt „Daher wären Auswertungen für diese Population für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet“. Vorgeschlagene Änderung: Für die ab dem 05.03.2019 randomisierten Patienten (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm)	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden Auswertungen zu FACT-P durchgeführt, die im Rahmen des Kongresses der European Association of Nuclear Medicine in Barcelona im Oktober 2022 in Form eines Vortrags vorgestellt wurden [6, 7]. Für den FACT-P Gesamt-Score für Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm zeigt diese Auswertung einen signifikanten Unterschied zugunsten der Patienten im Interventionsarm (HR 0,46 [95%-KI 0,35; 0,61]; $p < 0.001$).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																		
	Ad hoc analysis Hazard ratio: 0.46 (95% CI: 0.35, 0.61) Median 9.7 vs 2.4 months $p < 0.001$ —+— ^{177}Lu-PSMA-617 + SoC (n = 385) —o— SoC alone (n = 196) Time from randomization (months) Number of patients still at risk <table><tr><th>^{177}Lu-PSMA-617 + SoC</th><td>385</td><td>289</td><td>255</td><td>235</td><td>201</td><td>167</td><td>146</td><td>126</td><td>110</td><td>89</td><td>76</td><td>72</td><td>54</td><td>51</td><td>46</td><td>33</td><td>27</td><td>21</td><td>10</td><td>7</td><td>4</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><th>SoC alone</th><td>196</td><td>97</td><td>66</td><td>42</td><td>30</td><td>21</td><td>14</td><td>10</td><td>8</td><td>8</td><td>6</td><td>6</td><td>5</td><td>5</td><td>4</td><td>4</td><td>3</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> Abbildung 1: Zeit bis zur ersten Verschlechterung im FACT-P Gesamt-Score. Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde definiert als Zeit von der Randomisierung zu einer ≥ 10 Punkte Abnahme seit Studienbeginn im FACT-P Gesamt-Score. [6, 7]	^{177}Lu -PSMA-617 + SoC	385	289	255	235	201	167	146	126	110	89	76	72	54	51	46	33	27	21	10	7	4	2	1	0	SoC alone	196	97	66	42	30	21	14	10	8	8	6	6	5	5	4	4	3	2	2	2	0	0	0	0	
^{177}Lu -PSMA-617 + SoC	385	289	255	235	201	167	146	126	110	89	76	72	54	51	46	33	27	21	10	7	4	2	1	0																												
SoC alone	196	97	66	42	30	21	14	10	8	8	6	6	5	5	4	4	3	2	2	2	0	0	0	0																												

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	Weiterhin wurden hier auch die HRQoL Daten für alle FACT-P Sub-Skalen vorgestellt [6, 7]. Diese Auswertung zeigt für die FACT-P Sub-Skalen für Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm einen signifikanten Unterschied (mit Ausnahme der Sub-Skala Social/family well-being) zugunsten der Patienten im Interventionsarm. [6, 7] <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 767 725 836">Domain</th><th colspan="2" data-bbox="725 767 1164 836">Ad hoc analysis</th></tr> <tr> <th></th><th data-bbox="725 804 949 836">HR (95% CI)</th><th data-bbox="949 804 1164 836">p value*</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 836 725 868">FACT-P</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td data-bbox="291 868 725 900">Total score</td><td data-bbox="725 868 949 900">0.46 (0.35, 0.61)</td><td data-bbox="949 868 1164 900">< 0.001</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 900 725 932">Pain-related subscale</td><td data-bbox="725 900 949 932">0.55 (0.42, 0.71)</td><td data-bbox="949 900 1164 932">< 0.001</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 932 725 963">Trial outcome index</td><td data-bbox="725 932 949 963">0.48 (0.36, 0.63)</td><td data-bbox="949 932 1164 963">< 0.001</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 963 725 995">Prostate cancer subscale</td><td data-bbox="725 963 949 995">0.59 (0.46, 0.76)</td><td data-bbox="949 963 1164 995">< 0.001</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 995 725 1027">Physical well-being</td><td data-bbox="725 995 949 1027">0.44 (0.34, 0.58)</td><td data-bbox="949 995 1164 1027">< 0.001</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 1027 725 1059">Social/family well-being</td><td data-bbox="725 1027 949 1059">0.83 (0.58, 1.17)</td><td data-bbox="949 1027 1164 1059">0.290</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 1059 725 1091">Emotional well-being</td><td data-bbox="725 1059 949 1091">0.47 (0.35, 0.64)</td><td data-bbox="949 1059 1164 1091">< 0.001</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 1091 725 1123">Functional well-being</td><td data-bbox="725 1091 949 1123">0.53 (0.41, 0.69)</td><td data-bbox="949 1091 1164 1123">< 0.001</td></tr> </tbody> </table> Tabelle 1: Zeit bis zur ersten Verschlechterung für FACT Sub-Skalen. Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde definiert als Zeit von der Randomisierung zu einer ≥ 10 Punkte Abnahme seit Studienbeginn im FACT-P Gesamt-Scor [6, 7] Auswertungen zu FACPT-P für die ab dem 05.03.2019 randomisierten Patienten (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm) sind weiterhin Inhalt eines zur	Domain	Ad hoc analysis			HR (95% CI)	p value*	FACT-P			Total score	0.46 (0.35, 0.61)	< 0.001	Pain-related subscale	0.55 (0.42, 0.71)	< 0.001	Trial outcome index	0.48 (0.36, 0.63)	< 0.001	Prostate cancer subscale	0.59 (0.46, 0.76)	< 0.001	Physical well-being	0.44 (0.34, 0.58)	< 0.001	Social/family well-being	0.83 (0.58, 1.17)	0.290	Emotional well-being	0.47 (0.35, 0.64)	< 0.001	Functional well-being	0.53 (0.41, 0.69)	< 0.001	
Domain	Ad hoc analysis																																		
	HR (95% CI)	p value*																																	
FACT-P																																			
Total score	0.46 (0.35, 0.61)	< 0.001																																	
Pain-related subscale	0.55 (0.42, 0.71)	< 0.001																																	
Trial outcome index	0.48 (0.36, 0.63)	< 0.001																																	
Prostate cancer subscale	0.59 (0.46, 0.76)	< 0.001																																	
Physical well-being	0.44 (0.34, 0.58)	< 0.001																																	
Social/family well-being	0.83 (0.58, 1.17)	0.290																																	
Emotional well-being	0.47 (0.35, 0.64)	< 0.001																																	
Functional well-being	0.53 (0.41, 0.69)	< 0.001																																	

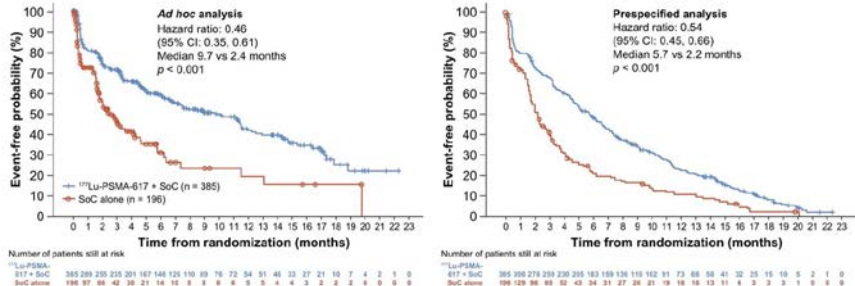
Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Publikation akzeptierten Artikels in Lancet Oncology [11]. Hierbei werden prä-spezifizierten Analysen und ad hoc Analysen zu FACT-P berichtet: In den prä-spezifizierten Analysen zu FACT-P bestand der Endpunkt aus einer Kombination von Score, klinischer Progression (ohne radiographische oder PSA-Progression) oder Tod jedweder Ursache. Dabei wurde in den prä-spezifizierten Analysen das früheste Ereignis (klinische Progression, Tod, Verschlechterung des Scores) verwendet, um den Zeitpunkt bis zur Verschlechterung zu dokumentieren. In ad hoc Analysen wurde nur eine Verschlechterung des Scores als Ereignis verwendet. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-P Gesamt-Scores und aller Sub-Skalen war in der Lu-177-PSMA-617 Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der prä-spezifizierten als auch in der ad hoc Analyse verlängert [Tabelle 2].	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>																																																							
	<table><tr><th rowspan="2">Domain</th><th colspan="2">Prespecified analysis</th><th colspan="2">Ad hoc analysis</th></tr><tr><th>HR (95% CI)</th><th>p value</th><th>HR (95% CI)</th><th>p value</th></tr><tr><td colspan="5">FACT-P</td></tr><tr><td>Total score</td><td>0.54 (0.45, 0.66)</td><td>< 0.001</td><td>0.46 (0.35, 0.61)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Pain-related subscale</td><td>0.55 (0.45, 0.66)</td><td>< 0.001</td><td>0.55 (0.42, 0.71)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Trial outcome index</td><td>0.56 (0.46, 0.68)</td><td>< 0.001</td><td>0.48 (0.36, 0.63)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Prostate cancer subscale</td><td>0.62 (0.51, 0.76)</td><td>< 0.001</td><td>0.59 (0.46, 0.76)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Physical well-being</td><td>0.51 (0.42, 0.62)</td><td>< 0.001</td><td>0.44 (0.34, 0.58)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Social/family well-being</td><td>0.55 (0.45, 0.67)</td><td>< 0.001</td><td>0.83 (0.58, 1.17)</td><td>0.290</td></tr><tr><td>Emotional well-being</td><td>0.52 (0.43, 0.63)</td><td>< 0.001</td><td>0.47 (0.35, 0.64)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Functional well-being</td><td>0.61 (0.51, 0.74)</td><td>< 0.001</td><td>0.53 (0.41, 0.69)</td><td>< 0.001</td></tr></table> Tabelle 2: Statistische Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung von FACT-P. [11] In der <i>ad hoc</i> Analyse war die mediane Zeit zur ersten Verschlechterung des FACT-P Gesamt-Scores 9.7 Monate in der Lu-177-PSMA-617 Gruppe und 2.4 Monate in der Kontrollgruppe (HR, 0,46; KI: 0,35, 0,61; p<0,001). Die Ergebnisse waren ähnlich in der prä-spezifizierten Analyse für den FACT-P Gesamt-Score (HR, 0,54; 95% KI: 0,45, 0,66) [Abbildung 2].	Domain	Prespecified analysis		Ad hoc analysis		HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value	FACT-P					Total score	0.54 (0.45, 0.66)	< 0.001	0.46 (0.35, 0.61)	< 0.001	Pain-related subscale	0.55 (0.45, 0.66)	< 0.001	0.55 (0.42, 0.71)	< 0.001	Trial outcome index	0.56 (0.46, 0.68)	< 0.001	0.48 (0.36, 0.63)	< 0.001	Prostate cancer subscale	0.62 (0.51, 0.76)	< 0.001	0.59 (0.46, 0.76)	< 0.001	Physical well-being	0.51 (0.42, 0.62)	< 0.001	0.44 (0.34, 0.58)	< 0.001	Social/family well-being	0.55 (0.45, 0.67)	< 0.001	0.83 (0.58, 1.17)	0.290	Emotional well-being	0.52 (0.43, 0.63)	< 0.001	0.47 (0.35, 0.64)	< 0.001	Functional well-being	0.61 (0.51, 0.74)	< 0.001	0.53 (0.41, 0.69)	< 0.001	
Domain	Prespecified analysis		Ad hoc analysis																																																					
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value																																																				
FACT-P																																																								
Total score	0.54 (0.45, 0.66)	< 0.001	0.46 (0.35, 0.61)	< 0.001																																																				
Pain-related subscale	0.55 (0.45, 0.66)	< 0.001	0.55 (0.42, 0.71)	< 0.001																																																				
Trial outcome index	0.56 (0.46, 0.68)	< 0.001	0.48 (0.36, 0.63)	< 0.001																																																				
Prostate cancer subscale	0.62 (0.51, 0.76)	< 0.001	0.59 (0.46, 0.76)	< 0.001																																																				
Physical well-being	0.51 (0.42, 0.62)	< 0.001	0.44 (0.34, 0.58)	< 0.001																																																				
Social/family well-being	0.55 (0.45, 0.67)	< 0.001	0.83 (0.58, 1.17)	0.290																																																				
Emotional well-being	0.52 (0.43, 0.63)	< 0.001	0.47 (0.35, 0.64)	< 0.001																																																				
Functional well-being	0.61 (0.51, 0.74)	< 0.001	0.53 (0.41, 0.69)	< 0.001																																																				

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 2: Zeit bis zur ersten Verschlechterung im FACT-P Gesamt-Score. <i>Links ad hoc Analyse, rechts prä-spezifizierte Analyse</i> . [11] Zusammenfassende Beurteilung: Auf Basis der vom IQWiG angefragten Subgruppenanalyse (ab 05.03.2019 randomisierte Patienten) ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, FACT-P ein erheblicher und quantifizierbarer Zusatznutzen für die PSMA-Radioligandentherapie.	
I.48	Morbidität, BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form) Anmerkung: Die Auswertungen zu dem Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen“ der Kategorie Morbidität, im mittels BPI-SF aus	<i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> Für die Endpunkte stärkster Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g,

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem RCT (VISION-Studie) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ((177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan) wurden als <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</i> (FAS) im Dossier zur Nutzenbewertung in Tabelle 4-47 dargestellt [10, Seite 153/1534]. Dieser Tabelle lagen Daten zugrunde, die auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs. 280 Patienten im Vergleichsarm) basierten. Der BPI-SF (hier Stärkster Schmerz (1,5 Punkte); post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage) zeigte für den Vergleich der Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm einen signifikanten Unterschied (HR 0,46 [95%-KI 0,35; 0,60]; $p < 0.001$). Dies ist auch in Abbildung 13 des Dossiers dargestellt [10, Seite 154/1534]. Aufgrund des gehäuften Rückzugs der Einwilligung zur Einnahme der Studienmedikation im Vergleichsarm wurden für den relevanten Endpunkt „Morbidität, BPI-SF“ Auswertungen durchgeführt, in die ab dem 05.03.2019 randomisierte Patienten eingingen (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm). Für diese Auswertungen wird in der Dossierbewertung des IQWiG [12, Seite I.13] ausgeführt „Daher wären Auswertungen für diese Population für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet“. Vorgeschlagene Änderung:	und Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, sind die Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen beträgt sowohl für die Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch die Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) > 15 Prozentpunkte. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die ab dem 05.03.2019 randomisierten Patienten (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm) wurden Auswertungen zu BPI-SF durchgeführt, die im Rahmen des Kongresses der European Association of Nuclear Medicine in Barcelona im Oktober 2022 in Form eines Vortrags vorgestellt wurden [6, 7]. Für den BPI-SF Schmerzintensitäts-Score für Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm zeigt diese Auswertung einen signifikanten Unterschied zugunsten der Patienten für die Patienten im Interventionsarm (HR 0,45 [95%-KI 0,33; 0,60]; $p < 0.001$).	

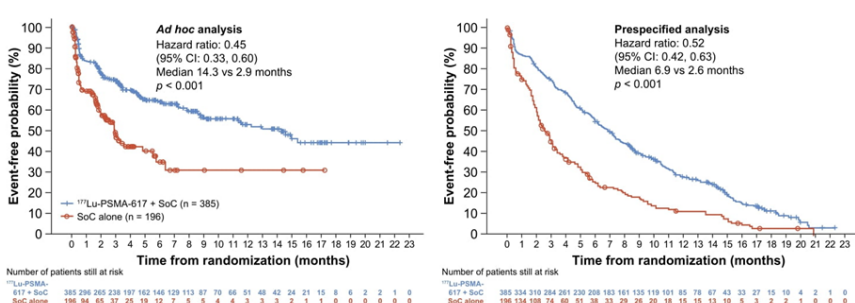
Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	Weiterhin wurden hier auch die HRQoL Daten für alle BPI-SF Sub-Skalen vorgestellt [6, 7]. Diese Auswertung zeigt für die BPI-SF Sub-Skalen für Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm einen signifikanten Unterschied für alle Sub-Skalen zugunsten der Patienten im Interventionsarm. <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 735 723 778">Domain</th><th colspan="2" data-bbox="723 735 1160 778">Ad hoc analysis</th></tr> <tr> <th data-bbox="293 778 723 794">BPI-SF</th><th data-bbox="723 778 936 794">HR (95% CI)</th><th data-bbox="936 778 1160 794">p value*</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 794 723 826">Pain intensity</td><td data-bbox="723 794 936 826">0.45 (0.33, 0.60)</td><td data-bbox="936 794 1160 826">< 0.001</td></tr> <tr> <td data-bbox="293 826 723 858">Pain interference</td><td data-bbox="723 826 936 858">0.60 (0.45, 0.80)</td><td data-bbox="936 826 1160 858">< 0.001</td></tr> <tr> <td data-bbox="293 858 723 890">Worst pain intensity</td><td data-bbox="723 858 936 890">0.49 (0.37, 0.65)</td><td data-bbox="936 858 1160 890">< 0.001</td></tr> </tbody> </table> Tabelle 3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung für BPI Sub-Skalen. <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde definiert als Zeit von der Randomisierung zu einer $\geq 30\%$ oder ≥ 2 Punkte Zunahme seit Studienbeginn im BPI-SF Schmerzintensitäts-Score.</i> [6, 7] Auswertungen zu BPI-SF für die ab dem 05.03.2019 randomisierten Patienten (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm) sind weiterhin Inhalt eines zur Publikation akzeptierten Artikels in Lancet Oncology [11]. Hierbei werden prä-spezifizierten Analysen und ad hoc Analysen zu FACT-P berichtet: In den prä-spezifizierten Analysen zu FACT-P bestand der Endpunkt aus einer Kombination von Score, klinischer Progression (ohne radiographische oder PSA Progression) oder Tod jedweder Ursache. Dabei wurde in den prä-spezifizierten Analysen	Domain	Ad hoc analysis		BPI-SF	HR (95% CI)	p value*	Pain intensity	0.45 (0.33, 0.60)	< 0.001	Pain interference	0.60 (0.45, 0.80)	< 0.001	Worst pain intensity	0.49 (0.37, 0.65)	< 0.001	
Domain	Ad hoc analysis																
BPI-SF	HR (95% CI)	p value*															
Pain intensity	0.45 (0.33, 0.60)	< 0.001															
Pain interference	0.60 (0.45, 0.80)	< 0.001															
Worst pain intensity	0.49 (0.37, 0.65)	< 0.001															

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	das früheste Ereignis (klinische Progression, Tod, Verschlechterung des Scores) verwendet, um den Zeitpunkt bis zur Verschlechterung zu dokumentieren. In der ad hoc Analyse wurde nur eine Verschlechterung des Schmerz-Scores von ≥ 2 Punkten als Ereignis verwendet. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der BPI-SF Schmerzintensität und aller Sub-Skalen war in der Lu-177-PSMA-617 Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der prä-spezifizierten als auch in der ad hoc Analyse verlängert [Tabelle 4]. <table><tr><th rowspan="2">Domain</th><th colspan="2">Prespecified analysis</th><th colspan="2">Ad hoc analysis</th></tr><tr><th>HR (95% CI)</th><th>p value</th><th>HR (95% CI)</th><th>p value</th></tr><tr><td>BPI-SF</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Pain intensity</td><td>0.52 (0.42, 0.63)</td><td>< 0.001</td><td>0.45 (0.33, 0.60)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Pain interference</td><td>0.62 (0.51, 0.75)</td><td>< 0.001</td><td>0.60 (0.45, 0.80)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Worst pain intensity</td><td>0.51 (0.42, 0.63)</td><td>< 0.001</td><td>0.49 (0.37, 0.65)</td><td>< 0.001</td></tr></table> Tabelle 4: Statistische Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung von BPI-SF. [11] In der <i>ad hoc</i> Analyse war die mediane Zeit zur ersten Verschlechterung des BPI-SF Schmerzintensitäts-Scores 14,3 Monate in der Lu-177-PSMA-617 Gruppe und 2.9 Monate in der Kontrollgruppe (HR, 0,45; KI: 0,33, 0,60; $p < 0,001$). Die Ergebnisse waren ähnlich in der prä-spezifizierten Analyse für den BPI-SF	Domain	Prespecified analysis		Ad hoc analysis		HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value	BPI-SF					Pain intensity	0.52 (0.42, 0.63)	< 0.001	0.45 (0.33, 0.60)	< 0.001	Pain interference	0.62 (0.51, 0.75)	< 0.001	0.60 (0.45, 0.80)	< 0.001	Worst pain intensity	0.51 (0.42, 0.63)	< 0.001	0.49 (0.37, 0.65)	< 0.001	
Domain	Prespecified analysis		Ad hoc analysis																												
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value																											
BPI-SF																															
Pain intensity	0.52 (0.42, 0.63)	< 0.001	0.45 (0.33, 0.60)	< 0.001																											
Pain interference	0.62 (0.51, 0.75)	< 0.001	0.60 (0.45, 0.80)	< 0.001																											
Worst pain intensity	0.51 (0.42, 0.63)	< 0.001	0.49 (0.37, 0.65)	< 0.001																											

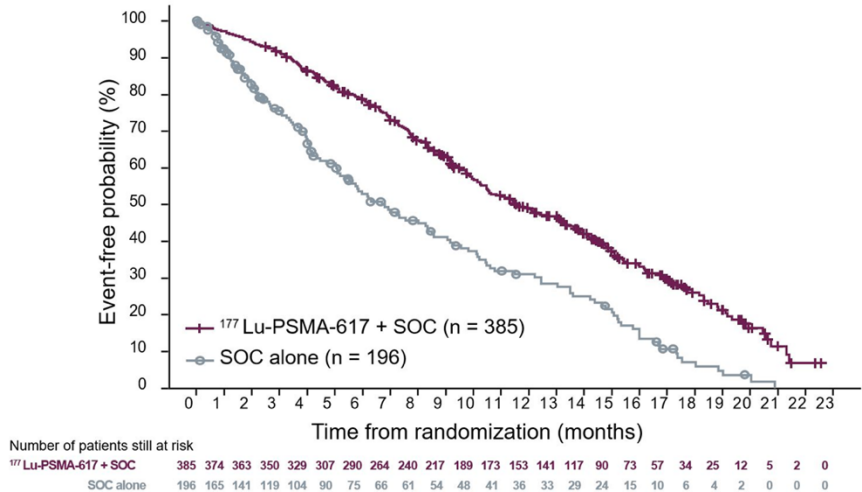
Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schmerzintensitäts-Score (HR, 0,52; 95% KI: 0,42, 0,63) [Abbildung 4].  Abbildung 4: Zeit bis zur ersten Verschlechterung im BPI-SF Schmerzintensitäts-Score. <i>Links ad hoc Analyse, rechts prä-spezifizierte Analyse.</i> [11] Zusammenfassende Beurteilung: Auf Basis der vom IQWiG angefragten Subgruppenanalyse (ab 05.03.2019 randomisierten Patienten) ergibt sich für den Endpunkt Morbidität, BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form) ein erheblicher und quantifizierbarer Zusatznutzen für die PSMA-Radioligandentherapie.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.48	Morbidität, Symptomatische Skelettbezogene Ereignisse (SSE) Anmerkung: Die Auswertungen zu dem Endpunkt „Zeit bis zum symptomatischen skelettbezogenen Ereignis“ der Kategorie Morbidität aus dem RCT (VISION-Studie) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ((177Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat) wurden als <i>Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (FAS)</i> im Dossier zur Nutzenbewertung in Tabelle 4-41 dargestellt [10, Seite 136/1534]. Dieser Tabelle lagen Daten zugrunde, die auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs. 280 Patienten im Vergleichsarm) basierten. Die Zeit (hier Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (exkl. Tod) bzw. Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (inkl. Tod)) zeigte für den Vergleich der Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm signifikante Unterschiede (HR 0,41 [95%-KI 0,28; 0,60]; $p < 0.001$ bzw. HR 0,55 [95%-KI 0,46; 0,66]; $p < 0.001$). Dies ist auch in den Abbildungen 7 und 8 des Dossiers dargestellt [10, Seite 137/1534]. Aufgrund des gehäuften Rückzugs der Einwilligung zur Einnahme der Studienmedikation im Vergleichsarm wurden für den relevanten Endpunkt „Morbidität, SSE“ Auswertungen durchgeführt, in die ab dem 05.03.2019 randomisierten Patienten	<i>Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE)</i> Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung einem der folgenden Ereignisse: - Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch - Rückenmarkskompression - Tumorbezogener orthopädischer Eingriff - Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse, die auf denjenigen Patienten basieren, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, können herangezogen werden. Im Gegensatz zur Gesamtpopulation liegt für diese Patienten der differenzielle Anteil an nicht in die Bewertung eingegangenen Patienten bei < 15 Prozentpunkten. Darüber hinaus werden jeweils nur die Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen, die keine Todesfälle berücksichtigen. Für die Einzelkomponenten Rückenmarkskompression und Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetat in

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eingingen (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm). Für diese Auswertungen wird in der Dossierbewertung des IQWiG [10, Seite I.13] ausgeführt „Daher wären Auswertungen für diese Population für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet“. Vorgeschlagene Änderung: Für die ab dem 05.03.2019 randomisierten Patienten (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm) wurden Auswertungen zu Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis durchgeführt, die im Rahmen des Kongresses der European Association of Nuclear Medicine in Barcelona im Oktober 2022 in Form eines Vortrags vorgestellt wurden [6, 7]. Für die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis für Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm zeigte diese Auswertung einen signifikanten Unterschied zugunsten der Patienten für die Patienten im Interventionsarm (HR 0,50 [95%-KI 0,40; 0,62]; $p < 0.001$).	Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie. Für die Einzelkomponenten neuer symptomatischer Knochenbruch und tumorbezogener orthopädischer Eingriff zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Für die vorliegende Bewertung wird das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt herangezogen, dass einen deutlichen Vorteil von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie aufzeigt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  Abbildung 5: Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis. Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zu einem neuen pathologischen Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogenen orthopädischen Eingriff oder Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen. [6, 7] Weiterhin wurden hier auch die HRQoL Daten für alle SSE Unterauswertungen ebenfalls vorgestellt sowie für die Subanalyse	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	von Patienten mit oder ohne Knochenprotektion [6, 7]. Diese Auswertung zeigt für die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis – unabhängig davon ob die Patienten Knochenprotektion erhalten haben oder nicht – für Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm einen signifikanten Unterschied zugunsten der Patienten im Interventionsarm. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus SoC (n = 385)</th><th>SoC alone (n = 196)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bone-targeted agents: Yes</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>SSE or death, n/N (%)</td><td>115/175 (65.7)</td><td>66/96 (68.8)</td></tr> <tr> <td>Median time to event, months (95% CI)</td><td>12 (10.0, 14.2)</td><td>7.2 (5.6, 10.2)</td></tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td><td colspan="2">0.49 (0.36, 0.68)</td></tr> <tr> <td>Median follow-up time, months (95% CI)</td><td>17.1 (14.6, 17.7)</td><td>16.6 (11.0, NE)</td></tr> <tr> <td>Bone-targeted agents: No</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>SSE or death, n/N (%)</td><td>141/210 (67.1)</td><td>71/100 (71)</td></tr> <tr> <td>Median time to event, months (95% CI)</td><td>11.5 (9.8, 13.7)</td><td>5.8 (4.1, 9.2)</td></tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td><td colspan="2">0.50 (0.37, 0.68)</td></tr> <tr> <td>Median follow-up time, months (95% CI)</td><td>17 (15.6, 17.4)</td><td>19.8 (11.5, NE)</td></tr> </tbody> </table> Tabelle 5: Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis in Abhängigkeit davon, ob die Patienten osteoprotektive Therapie erhalten haben oder nicht. <i>Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zu einem neuen pathologischen Knochenbruch, Rückenmarkskompression, tumorbezogenem orthopädischen Eingriff oder Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen. [6, 7]</i>		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus SoC (n = 385)	SoC alone (n = 196)	Bone-targeted agents: Yes			SSE or death, n/N (%)	115/175 (65.7)	66/96 (68.8)	Median time to event, months (95% CI)	12 (10.0, 14.2)	7.2 (5.6, 10.2)	HR (95% CI)	0.49 (0.36, 0.68)		Median follow-up time, months (95% CI)	17.1 (14.6, 17.7)	16.6 (11.0, NE)	Bone-targeted agents: No			SSE or death, n/N (%)	141/210 (67.1)	71/100 (71)	Median time to event, months (95% CI)	11.5 (9.8, 13.7)	5.8 (4.1, 9.2)	HR (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)		Median follow-up time, months (95% CI)	17 (15.6, 17.4)	19.8 (11.5, NE)	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus SoC (n = 385)	SoC alone (n = 196)																																	
Bone-targeted agents: Yes																																			
SSE or death, n/N (%)	115/175 (65.7)	66/96 (68.8)																																	
Median time to event, months (95% CI)	12 (10.0, 14.2)	7.2 (5.6, 10.2)																																	
HR (95% CI)	0.49 (0.36, 0.68)																																		
Median follow-up time, months (95% CI)	17.1 (14.6, 17.7)	16.6 (11.0, NE)																																	
Bone-targeted agents: No																																			
SSE or death, n/N (%)	141/210 (67.1)	71/100 (71)																																	
Median time to event, months (95% CI)	11.5 (9.8, 13.7)	5.8 (4.1, 9.2)																																	
HR (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)																																		
Median follow-up time, months (95% CI)	17 (15.6, 17.4)	19.8 (11.5, NE)																																	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auswertungen zur Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis für die ab dem 05.03.2019 randomisierten Patienten (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm) sind weiterhin Inhalt eines zur Publikation akzeptierten Artikels im Lancet Oncology [11]. Hierbei werden prä-spezifizierten Analysen und ad hoc Analysen zu den SSE berichtet: In den prä-spezifizierten Analysen zur Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis bestand der Endpunkt aus einer Kombination aus neuem pathologischen Knochenbruch, Rückenmarkskompression, tumorbezogenem orthopädischen Eingriff oder Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen um den Zeitpunkt bis zum Ereignis zu dokumentieren. In den ad hoc Analysen wurde in die unterschiedlichen Subkategorien aufgeschlüsselt und zwischen Patienten mit oder ohne Knochenprotektion unterschieden. Die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis war in der Lu-177-PSMA-617 Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Subanalyse von Patienten mit oder ohne Knochenprotektion verlängert [Tabelle 6, Abbildung 6].	

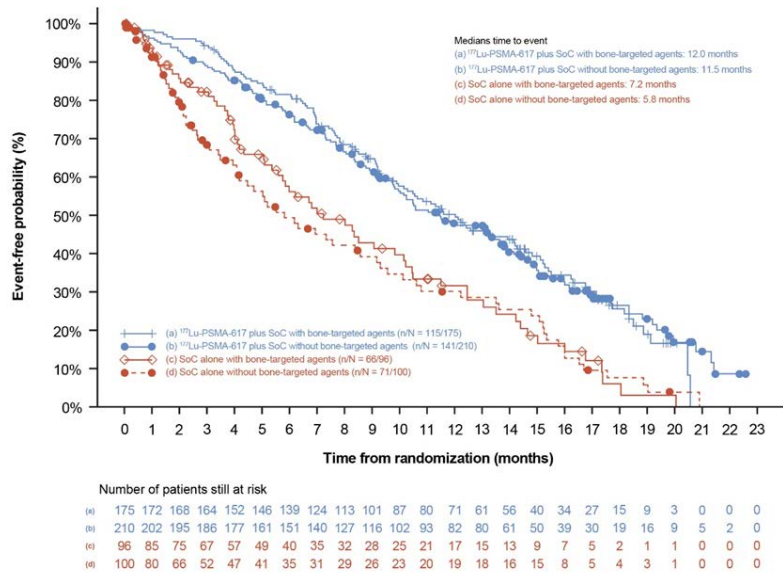
Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus SoC (n = 385)</th><th>SoC alone (n = 196)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Bone-targeted agents: Yes</td></tr> <tr> <td>SSE or death, n/N (%)</td><td>115/175 (65.7)</td><td>66/96 (68.8)</td></tr> <tr> <td>Median time to event, months (95% CI)</td><td>12 (10.0, 14.2)</td><td>7.2 (5.6, 10.2)</td></tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td><td colspan="2">0.49 (0.36, 0.68)</td></tr> <tr> <td>Median follow-up time, months (95% CI)</td><td>17.1 (14.6, 17.7)</td><td>16.6 (11.0, NE)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Bone-targeted agents: No</td></tr> <tr> <td>SSE or death, n/N (%)</td><td>141/210 (67.1)</td><td>71/100 (71)</td></tr> <tr> <td>Median time to event, months (95% CI)</td><td>11.5 (9.8, 13.7)</td><td>5.8 (4.1, 9.2)</td></tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td><td colspan="2">0.50 (0.37, 0.68)</td></tr> <tr> <td>Median follow-up time, months (95% CI)</td><td>17 (15.6, 17.4)</td><td>19.8 (11.5, NE)</td></tr> <tr> <td colspan="3">Overall</td></tr> <tr> <td>SSE or death, n/N (%)</td><td>256/385 (66.5)</td><td>137/196 (69.9)</td></tr> <tr> <td>Median time to event, months (95% CI)</td><td>11.5 (10.3, 13.2)</td><td>6.8 (5.2, 8.5)</td></tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td><td colspan="2">0.50 (0.40, 0.62)</td></tr> <tr> <td>Median follow-up time, months (95% CI)</td><td>17 (15.9, 17.3)</td><td>16.9 (11.5, NE)</td></tr> </tbody> </table> Tabelle 6: Statistische Analyse der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis für alle Patienten und in Abhängigkeit der Gabe einer Knochenprotektion. [11]		¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus SoC (n = 385)	SoC alone (n = 196)	Bone-targeted agents: Yes			SSE or death, n/N (%)	115/175 (65.7)	66/96 (68.8)	Median time to event, months (95% CI)	12 (10.0, 14.2)	7.2 (5.6, 10.2)	HR (95% CI)	0.49 (0.36, 0.68)		Median follow-up time, months (95% CI)	17.1 (14.6, 17.7)	16.6 (11.0, NE)	Bone-targeted agents: No			SSE or death, n/N (%)	141/210 (67.1)	71/100 (71)	Median time to event, months (95% CI)	11.5 (9.8, 13.7)	5.8 (4.1, 9.2)	HR (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)		Median follow-up time, months (95% CI)	17 (15.6, 17.4)	19.8 (11.5, NE)	Overall			SSE or death, n/N (%)	256/385 (66.5)	137/196 (69.9)	Median time to event, months (95% CI)	11.5 (10.3, 13.2)	6.8 (5.2, 8.5)	HR (95% CI)	0.50 (0.40, 0.62)		Median follow-up time, months (95% CI)	17 (15.9, 17.3)	16.9 (11.5, NE)	
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 plus SoC (n = 385)	SoC alone (n = 196)																																																
Bone-targeted agents: Yes																																																		
SSE or death, n/N (%)	115/175 (65.7)	66/96 (68.8)																																																
Median time to event, months (95% CI)	12 (10.0, 14.2)	7.2 (5.6, 10.2)																																																
HR (95% CI)	0.49 (0.36, 0.68)																																																	
Median follow-up time, months (95% CI)	17.1 (14.6, 17.7)	16.6 (11.0, NE)																																																
Bone-targeted agents: No																																																		
SSE or death, n/N (%)	141/210 (67.1)	71/100 (71)																																																
Median time to event, months (95% CI)	11.5 (9.8, 13.7)	5.8 (4.1, 9.2)																																																
HR (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)																																																	
Median follow-up time, months (95% CI)	17 (15.6, 17.4)	19.8 (11.5, NE)																																																
Overall																																																		
SSE or death, n/N (%)	256/385 (66.5)	137/196 (69.9)																																																
Median time to event, months (95% CI)	11.5 (10.3, 13.2)	6.8 (5.2, 8.5)																																																
HR (95% CI)	0.50 (0.40, 0.62)																																																	
Median follow-up time, months (95% CI)	17 (15.9, 17.3)	16.9 (11.5, NE)																																																

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der <i>ad hoc</i> Analyse war die mediane Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis 11,5 Monate in der Lu-177-PSMA-617 Gruppe und 6,8 Monate in der Kontrollgruppe (HR, 0,50; KI: 0,40, 0,62; $p < 0,001$). Die Ergebnisse waren ähnlich in den Subgruppen mit (12,0 vs. 7,2 Monate; HR, 0,49; KI: 0,36, 0,68; $p < 0,001$) und ohne (11,5 vs. 6,8 Monate; HR, 0,50; KI: 0,37, 0,68; $p < 0,001$) Knochenprotektion [Abbildung 6].	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 6: Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis. [11] Zusammenfassende Beurteilung: Auf Basis der vom IQWiG angefragten Subgruppenanalyse (ab 05.03.2019 randomisierten Patienten) ergibt sich für den	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Morbidity, Symptomatische Skelettbezogene Ereignisse (SSE) ein erheblicher und quantifizierbarer Zusatznutzen für die PSMA Radioligandentherapie.	
I.48	Gesundheitszustand, EQ-5D VAS Anmerkung: Die Auswertung zum Endpunkt „Gesundheitszustand“ mittels EQ-5D VAS (15Punkte) aus dem RCT (VISION-Studie) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ((177Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan) wurde als <i>Zeit bis zur ersten Verschlechterung (FAS)</i> im Dossier zur Nutzenbewertung in Tabelle 4-54 dargestellt [10, Seite 171/1534]. Dieser Tabelle lagen Daten zugrunde, die auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs. 280 Patienten im Vergleichsarm) basierten. Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels Eq-5D VAS (15 Punkte) zeigte für den Vergleich der Patienten im Interventionsarm vs. Patienten im Vergleichsarm einen signifikanten Unterschied (HR 0,49 [95%-KI 0,37; 0,65]; $p < 0.001$). Dies ist auch in Abbildung 22 dargestellt [10, Seite 172/1534]. Aufgrund des gehäuften Rückzugs der Einwilligung zur Einnahme der Studienmedikation im Vergleichsarm wurden für den relevanten Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“ Auswertungen durchgeführt, in die ab dem 05.03.2019	<i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> Für die Endpunkte stärkster Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g, und Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, sind die Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen beträgt sowohl für die Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch die Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) > 15 Prozentpunkte. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	randomisierten Patienten eingingen (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm). Für diese Auswertungen wird in der Dossierbewertung des IQWiG [12, Seite I.13] ausgeführt „Daher wären Auswertungen für diese Population für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet“. Vorgeschlagene Änderung: Für die ab dem 05.03.2019 randomisierten Patienten (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm) wurden Auswertungen zu „Gesundheitszustand“ durchgeführt, die Inhalt eines zur Publikation akzeptierten Artikels im Lancet Oncology sind [11]. Der EQ-5D-5L zum Gesundheitszustand besteht aus fünf Dimensionen und einem zusammenfassenden Gesundheitszustand-Score, der auf einer visuellen analogen Skala (EQ-5D VAS, Spanne 0-100) basiert. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde als Zeitraum der Randomisierung bis zu einer Abnahme bezogen auf die Baseline prä-definiert. Bei Ad hoc Analysen wurde eine Abnahme um zumindest 0,10 Punkte von der Baseline als Schwellwert für eine Verschlechterung verwendet. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D Utility Score war in der Lu-177-PSMA-617 Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe	

Seite,
Zeile

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.

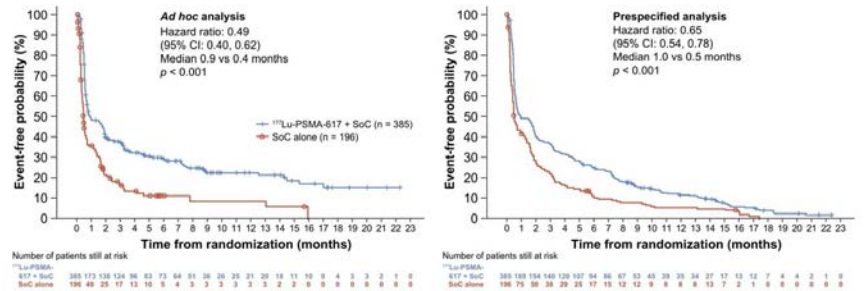
Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

verzögert – sowohl in der prä-spezifizierten als auch in der ad hoc Analyse [Tabelle 7, Abbildung 7].

Domain	Prespecified analysis		Ad hoc analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
EQ-5D-5L				
Utility score	0.65 (0.54, 0.78)	< 0.001	0.49 (0.40, 0.62)	< 0.001

Tabelle 7: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D Utility Score.

Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde als Zeitraum der Randomisierung bis zu einer Abnahme bezogen auf die Baseline prä-definiert. Bei Ad hoc Analysen wurde eine Abnahme um zumindest 0,10 Punkte von der Baseline als Schwellwert für eine Verschlechterung verwendet



Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																						
	Abbildung 7: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D Utility Score. <i>Links ad hoc Analyse, rechts prä-spezifizierte Analyse</i> EQ-5D VAS Werte für die einzelnen Visiten sind in Tabelle 8 zusammengefasst. <table><tr><th>Analysis visit</th><th>n</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Median</th><th>Range</th></tr><tr><td>¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus SoC (n = 385)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cycle 1, week 1, day 1</td><td>351</td><td>68.3</td><td>18.62</td><td>70</td><td>20–100</td></tr><tr><td>Cycle 2, week 1, day 1</td><td>335</td><td>71.4</td><td>19.63</td><td>75</td><td>1–100</td></tr><tr><td>Cycle 3, week 1, day 1</td><td>295</td><td>71.3</td><td>19.98</td><td>76</td><td>8–100</td></tr><tr><td>Cycle 4, week 1, day 1</td><td>242</td><td>73.2</td><td>19.03</td><td>79</td><td>2–100</td></tr><tr><td>Cycle 5, week 1, day 1</td><td>197</td><td>74.1</td><td>17.87</td><td>79</td><td>13–100</td></tr><tr><td>Cycle 6, week 1, day 1</td><td>170</td><td>72.2</td><td>21.13</td><td>75</td><td>6–100</td></tr><tr><td>End of treatment</td><td>177</td><td>62.6</td><td>23.71</td><td>65</td><td>6–100</td></tr><tr><td>SoC alone (n = 196)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cycle 1, week 1, day 1</td><td>185</td><td>68.5</td><td>20.01</td><td>70</td><td>10–100</td></tr><tr><td>Cycle 2, week 1, day 1</td><td>102</td><td>65.1</td><td>22.28</td><td>70</td><td>0–100</td></tr><tr><td>Cycle 3, week 1, day 1</td><td>55</td><td>69.6</td><td>23.18</td><td>71</td><td>0–100</td></tr><tr><td>Cycle 4, week 1, day 1</td><td>32</td><td>71</td><td>19.62</td><td>72</td><td>30–100</td></tr><tr><td>Cycle 5, week 1, day 1</td><td>21</td><td>64.6</td><td>25.6</td><td>75</td><td>11–96</td></tr><tr><td>Cycle 6, week 1, day 1</td><td>13</td><td>76.2</td><td>16.02</td><td>76</td><td>50–99</td></tr><tr><td>End of treatment</td><td>87</td><td>60</td><td>24.09</td><td>60</td><td>0–100</td></tr></table> EQ-VAS, EQ-Visual Analogue Scale; PSMA, prostate-specific membrane antigen; SoC, standard of care. n for each visit is the number of patients with non-missing score at that visit. Analyses in the 581 patients randomized after measures were implemented on or after March 5, 2019. Tabelle 8: EQ-5D VAS Werte für die einzelnen Visiten Zusammenfassende Beurteilung:	Analysis visit	n	Mean	SD	Median	Range	¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus SoC (n = 385)						Cycle 1, week 1, day 1	351	68.3	18.62	70	20–100	Cycle 2, week 1, day 1	335	71.4	19.63	75	1–100	Cycle 3, week 1, day 1	295	71.3	19.98	76	8–100	Cycle 4, week 1, day 1	242	73.2	19.03	79	2–100	Cycle 5, week 1, day 1	197	74.1	17.87	79	13–100	Cycle 6, week 1, day 1	170	72.2	21.13	75	6–100	End of treatment	177	62.6	23.71	65	6–100	SoC alone (n = 196)						Cycle 1, week 1, day 1	185	68.5	20.01	70	10–100	Cycle 2, week 1, day 1	102	65.1	22.28	70	0–100	Cycle 3, week 1, day 1	55	69.6	23.18	71	0–100	Cycle 4, week 1, day 1	32	71	19.62	72	30–100	Cycle 5, week 1, day 1	21	64.6	25.6	75	11–96	Cycle 6, week 1, day 1	13	76.2	16.02	76	50–99	End of treatment	87	60	24.09	60	0–100	
Analysis visit	n	Mean	SD	Median	Range																																																																																																			
¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus SoC (n = 385)																																																																																																								
Cycle 1, week 1, day 1	351	68.3	18.62	70	20–100																																																																																																			
Cycle 2, week 1, day 1	335	71.4	19.63	75	1–100																																																																																																			
Cycle 3, week 1, day 1	295	71.3	19.98	76	8–100																																																																																																			
Cycle 4, week 1, day 1	242	73.2	19.03	79	2–100																																																																																																			
Cycle 5, week 1, day 1	197	74.1	17.87	79	13–100																																																																																																			
Cycle 6, week 1, day 1	170	72.2	21.13	75	6–100																																																																																																			
End of treatment	177	62.6	23.71	65	6–100																																																																																																			
SoC alone (n = 196)																																																																																																								
Cycle 1, week 1, day 1	185	68.5	20.01	70	10–100																																																																																																			
Cycle 2, week 1, day 1	102	65.1	22.28	70	0–100																																																																																																			
Cycle 3, week 1, day 1	55	69.6	23.18	71	0–100																																																																																																			
Cycle 4, week 1, day 1	32	71	19.62	72	30–100																																																																																																			
Cycle 5, week 1, day 1	21	64.6	25.6	75	11–96																																																																																																			
Cycle 6, week 1, day 1	13	76.2	16.02	76	50–99																																																																																																			
End of treatment	87	60	24.09	60	0–100																																																																																																			

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf Basis der vom IQWiG angefragten Subgruppenanalyse (ab 05.03.2019 randomisierten Patienten) ergibt sich für den Morbidität, EQ-5D VAS ein erheblicher und quantifizierbarer Zusatznutzen für die PSMA Radioligandentherapie.	
I.43	Nebenwirkungen Das Gutachten führt aus, dass für Patienten mit mindestens 1 Dosis der Studienmedikation ein Unterschied von > 15 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen bestehe und dies eine Nutzenbewertung in Bezug auf die Nebenwirkungen ausschließt [12, Seite I.43]. Ein Unterschied ergibt sich durch gehäuften Rückzug der Einwilligung zur Einnahme der Studienmedikation im Vergleichsarm. Vorgeschlagene Änderung: Um für diese Differenz zu kompensieren, betrachtete eine auf dem ASCO GU 2022 veröffentlichte post hoc Analyse die Expositions-adjustierte Zeit bis zum Auftreten einer Nebenwirkung [13, 14]. Chi et al. zeigen in dieser post-hoc Analyse eine vergleichbare Rate an Fatigue und Gastrointestinalen Nebenwirkungen für den ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + SoC Arm, eine höhere Rate an muskuloskeletalen, renalen, hepatischen und pulmonalen Ereignissen für den SoC Arm, sowie eine höhere Rate an Mundtrockenheit und akuter Myelosuppression für den ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + SoC mit Vergleich mit	<u>Nebenwirkungen</u> Bei den in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers eingereichten Daten zu den Nebenwirkungsendpunkten schwere UEs, schwerwiegende UEs (SUE), Abbruch wegen UEs, Myelosuppression, Mundtrockenheit, Akutes Nierenversagen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Harnwegsinfektion, die auf Ergebnissen der Patienten beruhen, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, beträgt der differenzielle Anteil an nicht in die Auswertungen eingegangenen Patienten für diese Teilpopulation < 15 Prozentpunkte, sodass diese herangezogen werden können. <u>SUEs</u> Für den Endpunkt schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (177Lu) Lutetiumvivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie. <i>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs</i>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem jeweils anderen Therapiearm. Die Rate an Grade 3 oder höherer Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, und Neutropenie werden mit 16,7, 10,0, 10,2, und 4,3 % angegeben. Die Raten der post-hoc Analyse sind damit mit den Daten der Gesamtpopulation vergleichbar. Unter Berücksichtigung der Gesamtpopulation ergibt sich eine signifikant längere Zeit bis zum Auftreten eines schweren (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,74 [0,58; 0,93]; 0,009) und schwerwiegenden (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,64 [0,47; 0,88]; 0,005) unerwünschten Ereignisses [10, Seite 213 und 214] für den Interventionsarm. Die langjährige Erfahrung in den nuklearmedizinischen Kliniken in Deutschland mit der klinischen PSMA-Radioligandentherapie sowie die Ergebnisse der VISION-Studie unterstreichen insgesamt eine geringe Rate an Nebenwirkungen: Die häufigsten Nebenwirkungen mit CTCAE Grad 3/4 im Interventionsarm waren Anämie (12,9%), Thrombozytopenie (7,9%), Lymphozytopenie (7,8%) und Fatigue (5,9%). Auf Basis der VISION-Daten lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei lediglich 11,9% im LuPSMA+BSC Arm. Zusammenfassende Beurteilung: Die PSMA-Radioligandentherapie zeigt insgesamt eine geringe Rate an CTCAE Grad 3/4 Nebenwirkungen. Zum Vergleich liegen Daten aus der TheraP-Studie vor. TheraP ist eine unabhängige in	Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Spezifische UEs Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bezüglich der Myelosuppression (schwere UEs), Mundtrockenheit (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) sowie Harnwegsinfektion (UEs). Im Detail zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bezüglich des akuten Nierenversagens (SUEs). In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil bei den SUEs und im Detail bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Australien durchgeführte, randomisierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der PSMA-Therapie im Vergleich mit der Cabazitaxel Chemotherapie [15]. In der TheraP-Studie war die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad 3/4) im PSMA-Therapie-Arm (33%) signifikant niedriger als im Cabazitaxel-Arm (53%) [15]. Daher geht die DGN insgesamt von einem erheblichen Zusatznutzen aus. Die Expositions-adjustierte Subgruppenanalyse von Chi et al zeigt, dass dieser Zusatznutzen quantifizierbar ist [13, 14].	

Literaturverzeichnis

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Tabelle „Fachabteilungen, Betten (Anzahl und je 100.000 Einwohner), Fälle, Berechnungs-/Belegungstage (jeweils Anzahl), Nutzungsgrad und Verweildauer in Krankenhäusern. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Art der Fachabteilung“. URL: gbe-bund.de (abgerufen am 4. Mai 2023).
2. Zippel C et al. PSMA-Radioligandentherapie könnte Nuklearmedizin vor infrastrukturelle Herausforderungen stellen: Ergebnisse einer Basiskalkulation zur Kapazitätsplanung nuklearmedizinischer Betten im deutschen Krankenhaussektor. Nuklearmedizin 2021; 60: 216–223. DOI: [10.1055/a-1351-0030](https://doi.org/10.1055/a-1351-0030)
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Hrsg.). Positronenemissionstomographie (PET) in der Onkologie. Einsatz zur Steuerung von Diagnostik und Therapie. 2021.
4. ASV-Servicestelle. ASV-Verzeichnis. URL: <https://www.asv-servicestelle.de/home/asv-verzeichnis> (abgerufen am 4. Mai 2023)15
5. Fendler W et al. PET in Deutschland: Ergebnisse der gemeinsamen DGN/BDN Umfrage. Vortrag im Rahmen der 61. DGN-Jahrestagung, Leipzig, 21. April 2023.
6. Herrmann K, Krause BJ, Rahbar K, Chi K, Morris MJ, Sartor O, Tagawa ST, Kendi AT, Vogelzang N, Calais J, Nagarajah J, Wie XX, Koshkin V, Beauregards J, Chang B, SeSilvio M, Messmann RA, de Bono J, Fizazi K. Health-related quality of life (HRQoL), pain and safety outcomes in the phase 3 VISION study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2022) 49 (Suppl 1): OP-161, S555.
7. Herrmann K et al. Health-related quality of life (HRQoL), pain and safety outcomes in the phase 3 VISION study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Vortrag im Rahmen des 35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona, 16. Oktober 2022.
8. Fizazi K et al. Health-related quality of life (HRQoL), pain and safety outcomes in the phase 3 VISION study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Vortrag im Rahmen des ESMO Congress 2021, Paris, 19. September 2021.
9. IQWiG Methodenpapier: Allgemeine Methoden; Version 6.1 vom 24.01.2022
10. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetan (Pluvicto®), Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Modul 4 A. Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen Membranantigen-(PSMA-)positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, Stand: 20.12.2022 (liegt dem G-BA vor)

11. Fizazi K, Herrmann K, Krause BJ, Rahbar K, Chi KN, Morris MJ, Sartor O, Tagawa ST, Kendi AT, Vogelzang N, Calais J, Nagarajah J, Wei XX, Koshkin VS, Beauregard JM, Chang B, Ghouse R, DeSilvio M, Messmann RA, de Bono J. Health-related quality of life and pain outcomes in the phase 3 VISION study of [177Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncology* (im Druck; nach persönlicher Kommunikation mit den Autoren B. J. Krause und K. Herrmann)
12. IQWiG. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt A23-01, Version 1.0, Stand 12.04.2023, IQWiG-Berichte – Nr. 1538.
13. Chi KN et al. Exposure-adjusted safety analyses of the VISION phase 3 trial of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 6; abstr 85). URL: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/205418> (abgerufen am 4. Mai 2023). DOI: [10.1200/JCO.2022.40.6 suppl.085](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.085)
14. Chi KN et al. Exposure-adjusted safety analyses of the VISION phase 3 trial of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Vortrag im Rahmen des [2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium](#), 17. Februar 2022.
15. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S et al.: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 397:797-804, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)

5.9 Stellungnahme der DGHO, DGU

Datum	8. Mai 2023
Stellungnahme zu	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617
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)																							
Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist das erste Verfahren zu diesem neuen Arzneimittel und ein weiteres Verfahren beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Die Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR)-Signalwegs durchgeführt. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="3">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subgruppe n</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Subgruppen</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subgruppe n	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit								Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																							
Subgruppe n	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																					

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
-	• Abirateron • Enzalutamid • Cabazitaxel • Olaparib (bei Patienten mit BRCA1/2 Mutation) • Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	• Abirateron oder Enzalutamid am besten geeignet	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt		
				• Cabazitaxel oder Olaparib als Therapie geeignet	nicht belegt	-		
Unsere Anmerkungen sind: • Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist VISION, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 831 Patienten zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber Standard of Care. Ebenfalls stehen Daten aus TheraP, einer in Australien durchgeführten, offenen, randomisierten Phase-II-Studie zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber Cabazitaxel zur Verfügung. • Voraussetzung für den Einsatz von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist die qualitätsgesicherte PSMA-PET. • In VISION führte ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber der Standardtherapie zur signifikanten Erhöhung der radiologischen Ansprechrate, zur Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, zur								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. • In TheraP führte ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber Cabazitaxel zur signifikanten Erhöhung der radiologischen Ansprechrate, zur Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens, zur Reduktion von Schmerzen und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Die Gesamtüberlebenszeit wurde im Vergleich zu Cabazitaxel nicht verlängert. • In VISION und TheraP haben Patienten mit einer hohen Standard Uptake Value (SUV) im PSMA-PET CT ein besseres Ansprechen. Dabei versteht man unter SUV ein semiquantitatives Maß für die Tracer-Aufnahme in einer Region von Interesse (Region of Interest, ROI). • Die Nebenwirkungsrate unter ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 lag höher als unter Standard of Care, niedriger als unter Cabazitaxel. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag in VISION bei 11,9%. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel beim mCRPC nach Vortherapie mit neuen hormonellen Substanzen (NHA) und Taxanen.	
2. Einleitung Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, für das Jahr 2022 wurden etwa 70.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland prognostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren [1]. 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. In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität. Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.	
3. Stand des Wissens Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonsensitiv. Im fortgeschrittenen Stadium bildet sich unter Androgendeprivationstherapie zunehmend eine Kastrationsresistenz. Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Sie hat sich in den letzten Jahren gewandelt [2-4]. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Bei Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (NHA) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden [2]. Optionen sind: - Umstellung auf einen anderen NHA (New Hormonal Agent): Die Wirksamkeit von NHA nach Vortherapie mit demselben oder einem anderen NHA ist eingeschränkt [2-4]. Tatsächlich führte in einer Studie zur Untersuchung der Sequenz der beiden NHA beim mCRPC die Abfolge Abirateron nach Enzalutamid nur bei 4% der Patienten zu einem PSA-Rückgang > 50%, in umgekehrter Reihenfolge gelang dies zumindest in 31% der Fälle. Das	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
progressionsfreie Überleben (PFS) mit beiden Substanzen betrug jedoch weniger als drei Monate [5]. - Chemotherapie: Cabazitaxel führte bei Patienten, die mit Docetaxel und ARTA (Abirateron, Enzalutamid) vorbehandelt waren, gegenüber Abirateron oder Enzalutamid zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,52; Median 1,7 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,64; Median 2,6 Monate) [6]. - Olaparib bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation: Olaparib führte bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) und Progress nach Behandlung mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) zur Steigerung der radiologischen Ansprechrate (44 vs 0%), der PSA-Ansprechrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,19; Median 6,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,60; Median 5,7 Monate) im Vergleich zu einer erneuten Androgenrezeptor-gerichteten Behandlung [7, 8].	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- ²²³Radium: ²²³Radium führte bei Patienten mit ausschließlich ossären Metastasen und Lymphknotenmetastasen <3 cm gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,71; Median 3,6 Monate) und zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten ossärer Komplikationen [9, 10]. Entsprechend der von der EMA im Juni 2018 verordneten Einschränkung der Zulassung ist der Einsatz von ²²³Radium weiterhin begrenzt auf Patienten ohne viszerale Metastasen. ²²³Radium soll nicht zusammen mit Abirateron und Prednison/Prednisolon gegeben werden. Bei Einsatz in Kombination mit Enzalutamid sollte eine osteoprotektive Therapie mit Denosumab erfolgen. Trotz der neuen Therapiemöglichkeiten besteht bei mCRPC-Patienten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Viele Patienten sind in gutem Allgemeinzustand. ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617 besteht aus dem niedrigmolekularen Liganden des Prostata-spezifischen Membranantigens (PSMA) und dem Radioisotop ¹⁷⁷Lu. PSMA ist ein transmembranöses Protein, das konstitutiv in verschiedenen Geweben exprimiert wird: Prostata-Epithel, Dünndarm, den Nierenkanälchen, den Tränen- und	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Speicheldrüsen sowie im zentralen Nervensystem. PSMA vermittelt die Hydrolyse des Neurotransmitters N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat und von Folsäure. Die Expression von PSMA auf Prostatakarzinom-Zellen ist im Vergleich zur physiologischen Expression in gesunden Geweben bis zu 1.000-fach erhöht. Dies gilt für den Primärtumor und für Metastasen in Knochen, Lymphknoten, Rektum und Lunge. Der Ligand PSMA-617 bindet über das PSMA-spezifische Glu-Urea-Lys Bindemotiv an die katalytische Domäne des PSMA-Moleküls. Über einen Linker ist PSMA-617 mit dem Chelator DOTA verbunden, der die stabile Komplexbildung mit Radionukliden wie ^{68}Ga oder ^{177}Lu ermöglicht. ^{177}Lu emittiert niedrig-energetische β-Partikel. Es hat eine Halbwertszeit von 6,7 Tagen. ^{177}Lu-PSMA-617 wird intravenös injiziert. Die Therapie in der Zulassungsstudie bestand aus 4 Infusionen im Abstand von 6 Wochen. Zwei zusätzliche Infusionen waren möglich. Daten randomisierter Studien zu ^{177}Lu-PSMA-617 beim mCRPC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Tabelle 2: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom							
Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	rPFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Visio n [11]	mCRPC, PSMA+ PET ⁶ , Z. n. NHA ⁶ , Z. n. Taxan ⁶ ,	Standard - therapie ⁷	Standard -therapie + ¹⁷⁷ Lu- PSMA- 617	83 1	0 vs 44 ⁷	3,0 vs 9,8 0,19 ⁸ p < 0,0001	14,4 vs 20,1 0,60 p = 0,0117
Ther aP [12]	mCRPC, PSMA+ PET ⁶ , Z. n. NHA ⁶ , Z. n. Doxetaxel	Cabazitaxel	¹⁷⁷ Lu- PSMA- 617	20 0	24 vs 49	5,0 vs 7,1 0,62 p = 0,0028	19,6 vs 19,1 n. s.
¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – radiologisches Ansprechen in %; ³ rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR -							

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ PSMA+ PET - PSMA positives PET, keine diskordante PSMA-Expression; NHA - Z. n. Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz; Taxan – Docetaxel und/oder Cabazitaxel; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; Auf der Basis dieser Daten wurde ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im März 2022 durch die FDA und im Dezember 2022 durch die EMA für das mCRPC zugelassen.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Der G-BA hat eine systemische, antineoplastische Therapie mit Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel, Olaparib (bei Patienten mit BRCA1/2 Mutation) oder Supportive Care festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Leitlinien. Die Therapie mit ²²³Ra bei Patienten mit ausschließlicher Knochenmetastasierung wird – auch aufgrund der Einschränkungen der Zulassungsbedingungen – derzeit nur selten durchgeführt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist VISION, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Initial gescreent wurden 1179 Patienten, 1003 (85,1%) erhielten ein PET-CT. 126 Patienten erfüllten nicht die PET-Kriterien für den Studieneinschluss. Diese umfassten PET-Negativität oder mindestens eine PET-negative Metastase. Aufgenommen wurden	Für die Bewertung des Zusatznutzens von (¹⁷⁷ Lu) Lutetiumvivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach mindestens 2 Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie VISION vor. In der Studie VISION wurde (¹⁷⁷ Lu) Lutetiumvivotidtetraacetat in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen.

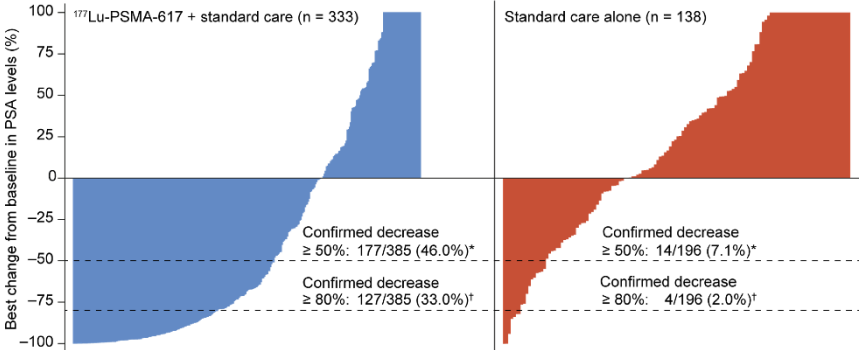
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	831 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm wurden appliziert: <table><tr><td>1 Zyklus</td><td>6,2%</td></tr><tr><td>2 Zyklen</td><td>10,8%</td></tr><tr><td>3 Zyklen</td><td>15,3%</td></tr><tr><td>4 Zyklen</td><td>13,0%</td></tr><tr><td>5 Zyklen</td><td>8,1%</td></tr><tr><td>6 Zyklen</td><td>46,5%</td></tr></table> Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Datenschnitt für das Dossier war der 27. Januar 2021 und der 28. Juni 2021. Darüber hinaus stehen Daten aus TheraP zur Verfügung. TheraP ist eine in Australien durchgeführte, randomisierte Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im Vergleich gegenüber Cabazitaxel. In die Studie wurden Patienten mit einem	1 Zyklus	6,2%	2 Zyklen	10,8%	3 Zyklen	15,3%	4 Zyklen	13,0%	5 Zyklen	8,1%	6 Zyklen	46,5%	Mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ergibt sich neben der Gesamtpopulation eine in weiten Teilen auswertbare Teilpopulation, da der differentielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen < 15 Prozentpunkte beträgt.
1 Zyklus	6,2%													
2 Zyklen	10,8%													
3 Zyklen	15,3%													
4 Zyklen	13,0%													
5 Zyklen	8,1%													
6 Zyklen	46,5%													

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PSA-Wert > 20ng/ml und einer PSMA-positiven Erkrankung in der PSMA-PET-CT aufgenommen. Zu den Einschlusskriterien gehörte u.a. eine vorangegangene Behandlung mit Docetaxel; 91 % der Patienten hatten vor Studieneinschluss entweder Abiraterone oder Enzalutamid erhalten. Zum Ausschluss führten FDG-positive, PSMA-negative Läsionen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [12, 13].	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden primären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Datenschnitt fand sich in VISION eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit einem Median von 4,2 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,62. Im	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache und wurde als einziger Endpunkt bis zum Studienende erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von (177Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit ADT und einer patientenindividuellen Therapie. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studiendesign war Crossover bei Progress nicht vorgesehen. 3 von 280 Patienten im Kontrollarm (1,1%) erhielten ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 als Folgetherapie. Das führt nicht zu einer Verzerrung der Analyse zur Gesamtüberlebenszeit. Die am häufigsten eingesetzten Folgetherapien waren Cabazitaxel, Carboplatin und Docetaxel. Hier zeigte sich jeweils ein etwas häufigerer Einsatz im Kontrollarm, aber mit geringgradigen Unterschieden. In TheraP lag die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen 19 und 20 Monaten, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.	
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate In VISION war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) einer der beiden koprimary Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Endpunkt rPFÜ entspricht dem allgemein anerkannten Vorgehen in Studien beim mCRPC. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit einem Unterschied im rPFÜ von	<u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben</i> Das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) war in der Studie VISION definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und der radiographischen Krankheitsprogression auf der Grundlage der verblindeten, unabhängigen und zentralen Bewertung gemäß den PCWG3-Kriterien oder dem Tod beliebiger Ursache. Unter (177Lu) Lutetiumvipivotidetraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie ist das rPFS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5,2 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,44. Die radiologische Ansprechrate lag bei 44%. Das PSA-Ansprechen war einer der sekundären Endpunkte von VISION. Die Daten sind in Abbildung 1 als Waterfall-Plot dargestellt. Abbildung 1: Ansprechen auf ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im Vergleich zur Standardtherapie [11]	in der Gesamtpopulation im Vergleich zu einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie statistisch signifikant verlängert. Bei dem vorliegenden Endpunkt rPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach PCWG3-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 *Odds ratio, 11.19 (95% CI: 6.25, 20.04) †Odds ratio, 23.62 (95% CI: 8.57, 65.11) Hier zeigt sich ein signifikant häufigerer Abfall des PSA-Wertes um $\geq 50\%$ im ^{177}Lu-PSMA-617 mit 46 vs 7,1%. In TheraP lag die radiologische Ansprechrate bei 49%. Gegenüber Cabazitaxel wurde das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) signifikant verlängert mit einem Median von 2,1 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,62 [12, 13].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome In VISION wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mittels der validierten Instrumente FACT-P und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich im FACT-P Vorteile zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vor allem bei den Subskalen zum emotionalen, funktionellen und zum physischen Wohlbefinden sowie in FAPSI-8, dem Advanced Prostate Symptom Index – 8. Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (15 Punkte) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.	<u>Morbidität</u> <i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i> Für die Endpunkte stärkster Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 3, Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g, und Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, sind die Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen beträgt sowohl für die Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch die Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) > 15 Prozentpunkte. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor. <u>Lebensqualität</u> <i>FACT-P</i> Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-P, beträgt der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen sowohl für die Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert) als auch die Gesamtpopulation (alle

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		randomisierten Patienten) > 15 Prozentpunkte. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen In VISION lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 52,7% im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617- und 38,0% im Kontrollarm. Häufigste Nebenwirkungen von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (12,9%), Thrombozytopenie (7,9%), Lymphozytopenie (7,8%) und Fatigue (5,9%). Auf Basis der publizierten Daten lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen bei 11,9% im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm. In TheraP lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 33% und signifikant niedriger als im Cabazitaxel-Arm (53%).	<u>Nebenwirkungen</u> Bei den in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers eingereichten Daten zu den Nebenwirkungsendpunkten schwere UEs, schwerwiegende UEs (SUE), Abbruch wegen UEs, Myelosuppression, Mundtrockenheit, Akutes Nierenversagen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Harnwegsinfektion, die auf Ergebnissen der Patienten beruhen, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, beträgt der differenzielle Anteil an nicht in die Auswertungen eingegangenen Patienten für diese Teilpopulation < 15 Prozentpunkte, sodass diese herangezogen werden können. <u>SUEs</u> Für den Endpunkt schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (¹⁷⁷Lu)

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie. <i>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs</i> Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Spezifische UEs Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von (^{177}Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bezüglich der Myelosuppression (schwere UEs), Mundtrockenheit (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) sowie Harnwegsinfektion (UEs). Im Detail zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von (^{177}Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bezüglich des akuten Nierenversagens (SUEs). In der Gesamtschau zeigt sich ein Vorteil bei den SUEs und im Detail bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist unvollständig. Es wird eine zusätzliche Subgruppen-Analyse auf der Basis neuer Kriterien vorgeschlagen: 1. Abirateron oder Enzalutamid am besten als Therapie geeignet 2. Cabazitaxel oder Olaparib am besten als Therapie geeignet. Die zweite Subgruppe umfasst biologisch und klinisch unterschiedliche Patientenpopulationen, die Indikation zum Einsatz von Olaparib ist auf Patienten mit BRCA1/2-Mutation begrenzt. Die Patientenpopulationen sollen nicht vermischt werden. In der täglichen Versorgung wird es Patienten geben, bei den zwischen einer Therapie mit Cabazitaxel oder ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 entschieden werden muss. Im IQWiG-Bericht wurde die Auswertung der mehrfach publizierten, randomisierten Phase-II-Studie TheraP zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus Cabazitaxel nicht berücksichtigt.	<i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die geeignete bzw. nicht geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt, vorgenommen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass neben Enzalutamid, Abirateron und BSC weitere Therapieoptionen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie) - wie Cabazitaxel und Olaparib - umfasst sind. Laut IQWiG-Dossierbewertung erlaube die Studie VISION jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Zudem bezeichnen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Stellungnahmeverfahren die Subgruppe der Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt, als biologisch und klinisch distinkte Patientenpopulation verglichen mit Patienten, für die Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Daher erachtet es der G-BA als sachgerecht, eine Aufteilung der Patientenpopulation vorzunehmen in Patienten, für die

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der IQWiG-Bericht wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt.	Enzalutamid, Abirateron und BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a1)) und Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt (Patientengruppe a2)).
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [15]. ESMO-MCBS v1.1 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617:4	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wurde nach ²²³Radium (Xofigo®) ein weiteres Radiopharmakon für das mCRPC zugelassen. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Aspekte zu diskutieren: <u>Identifikation der geeigneten Patienten</u> Voraussetzung für den Einsatz von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist der Nachweis der Expression von PSMA. Sinnvoll ist eine Ausrichtung an den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien: - PSMA positives, qualitätsgesichertes PET - kein Vorliegen einer diskordanten PSMA-Expression in den Metastasen Darüber hinaus zeigen die Daten von VISION und von TheraP ein besseres Therapieergebnis für Patienten, die einen hohen standardisierter Uptake Value (SUV), d.h. eine hohe Aufnahme des radioaktiv markierten Liganden in einer Region speziellen	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von (177Lu) Lutetiumvivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach mindestens 2 Vorbehandlung liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III Studie VISION vor. In der Studie VISION wurde (177Lu)Lutetiumvivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie verglichen. Mit den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, ergibt sich neben der Gesamtpopulation eine in weiten Teilen auswertbare Teilpopulation, da der differentielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen < 15 Prozentpunkte beträgt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (alle randomisierten Patienten) als auch der Teilpopulation (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) ein deutlicher Vorteil zugunsten von (177Lu)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Interesses im Vergleich zur Aufnahme im übrigen Körper aufweisen [14]. <u>Endpunkte</u> Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Endpunkt beim mCRPC. Hier zeigte sich in VISION ein signifikanter Unterschied zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Ein Plateau zeichnet sich nach längerer Nachbeobachtungszeit nicht ab. Gegenüber Cabazitaxel führte ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in TheraP nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, war bei vergleichbarem onkologischem Outcome aber mit einer geringeren Nebenwirkungsrate gegenüber der aktiven Chemotherapie Cabazitaxel vergesellschaftet. Beim mCRPC ist in dieser Gruppe älterer Patienten mit Einschluss von Probanden bis zum 94. Lebensjahr in VISION insbesondere auch die Lebensqualität von hoher Bedeutung. Hier greifen die Kriterien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, die eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in	Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie. In der Kategorie Morbidität ergeben sich für die Behandlung mit (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie unter Betrachtung des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSRE) deutliche Vorteile für Patienten der Teilpopulation. Für die Endpunkte Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) sowie Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-P) liegen keine geeigneten Daten vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für (¹⁷⁷Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber einer ADT in Kombination mit einer patientenindividuellen Therapie in der Teilpopulation insgesamt ein Vorteil aufgrund der Vermeidung von SUEs feststellen. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs sowohl Vor- als auch Nachteile. In der Gesamtschau zeigen sich positive Effekte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination mit Parametern der Lebensqualität bewerten. Dieses Kriterium ist in VISION erfüllt. Bei den Parametern des physischen, emotionalen und funktionellen Wohlbefindens zeigten sich im FACT-P-Fragebogen signifikante Unterschiede zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. <u>Nebenwirkungen</u> Im Vordergrund bei den schweren unerwünschten Nebenwirkungen stehen die hämatologischen Parameter. Das ist bei einem Radionuklid mit hoher Anreicherung in Knochen(metastasen) nicht unerwartet. Hier sind regelmäßige Blutbild-Kontrollen erforderlich, ggf. eine Anpassung des Therapieintervalls. <u>Subpopulationen</u> Die Therapieoptionen beim mCRPC haben sich seit Planung von VISION erweitert. Entsprechend ist auch ein Vergleich mit weiteren,	keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist ebenfalls insgesamt ein Vorteil festzustellen. Im Ergebnis stellt der G-BA für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung, für die Enzalutamid, Abirateron oder BSC die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für (177)Lutetiumvipivotidtraxetan in Kombination mit einer ADT und einer patientenindividuellen Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zugelassenen Arzneimitteln sinnvoll. An erster Stelle steht hier Cabazitaxel. Die Gruppe der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen ist relativ klein. Hier erscheint eine eigene Studie zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus Olaparib schwer durchführbar. Die Zulassung von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 beim metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinom nach Vorbehandlung mit NHA und Taxanen ist eine wertvolle Bereicherung der Therapie in einer Situation mit hohem, ungedecktem medizinischem Bedarf.	

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, Juli 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0220LI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.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. Fizazi K, Gillessen S: Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol Mar 21, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.02.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015)
5. Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B et al.: Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 19:975-986, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30365-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30365-6)
6. Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P et al.: Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 23:1297-1307, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00498-3)
7. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A et al.: Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid 2022; 1(9). [Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer | NEJM Evidence](#)
8. [Program Guide – ASCO Meeting Program Guide](#)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
10. [Program Guide – ASCO Meeting Program Guide](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

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

hier: (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraxetan

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Mai 2023
von 10.00 Uhr bis 10.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Radiopharmaceuticals:**

Herr Dr. Holler
Frau Dr. Skorupa
Frau Dr. Marx
Herr Dr. Jost

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Renninger
Frau Pfister

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

Frau Fr. El Hadouchi
Frau Beinhauer

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

Frau Dr. Schubert
Frau Dr. Hahmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Rämsch
Frau Dr. Lehmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ITM Pharma Solutions GmbH:**

Herr Dr. Bernhardt
Herr Dr. Gottlieb

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.:**

Herr Prof. Dr. Lapa
Herr Prof. Dr. Freesmeyer

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutsche Gesellschaft für Urologie:**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. von Amsberg

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller:**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Behring: Guten Morgen! Ich begrüße alle zur mündlichen Anhörung. Herr Hecken hat mich gebeten, ihn zu vertreten und Sie durch diese Anhörung zu führen. Es wird ein Wortprotokoll geführt, das Herrn Hecken vorgelegt wird, sodass alles, was Sie sagen, was hier diskutiert wird, in die Würdigung eingeht. Wir sind in der Anhörung zu – ich sage nur den Arzneimittelnamen – Pluvicto, weil es doch etwas kompliziert ist, den Wirkstoffnahmen auszusprechen. Es geht um das Anwendungsgebiet des PSMA-positiven, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Die Dossierbewertung wurde veröffentlicht, und zu diesen Dokumenten haben Sie alle Stellung genommen.

Neben dem pharmazeutischen Unternehmer Novartis Radiopharmaceuticals haben als weitere pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen: Astellas, Bayer Vital, ITM Pharma Solutions, Lilly Deutschland und MSD. Als Fachgesellschaften haben Stellung genommen: die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Ich bitte Sie, sich einmal akustisch zu melden, dann haben wir gleich den Mikrotest. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Radiopharmaceuticals müssten anwesend sein Herr Dr. Holler, Frau Dr. Skorupa, Frau Dr. Marx und Herr Dr. Jost, für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Herr Professor Dr. Lapa und Herr Professor Dr. Freesmeyer, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor von Amsberg – Fragezeichen –, für Astellas Pharma Herr Renninger und Frau Pfister – Fragezeichen –, für Bayer Vital Frau El Hadouchi und Frau Beinhauer, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Schubert und Frau Dr. Hahmann, für Lilly Deutschland Frau Rämisch und Frau Dr. Lehmann, für ITM Pharma Solutions Herr Dr. Bernhardt und Herr Dr. Gottlieb und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat.

Wir beginnen die Anhörung üblicherweise mit einem kurzen Statement des pharmazeutischen Unternehmers zur Nutzenbewertung. Wer macht das von Ihnen? Herr Holler, machen Sie das?

Herr Dr. Holler (Novartis): Exakt, das mache ich und lege los. Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, nach längerer Zeit wieder einmal in einer Anhörung zu sein und einige bekannte Gesichter zu sehen. Das virtuelle Format, das sage ich ganz offen, ist für mich noch etwas gewöhnungsbedürftig, aber das wird bestimmt ein guter Austausch.

Wir konnten insgesamt schon viel für die Patientenversorgung bewegen. Heute geht es um die Versorgung von Patienten mit Prostatakarzinom. Unser Team besteht aus Frau Skorupa für die Medizin, Frau Marx für die Biostatistik und Herrn Jost für das Dossier und die Gesundheitsökonomie. Ich bin Dirk Holler. Ich bin Geschäftsführer der Novartis Radiopharmaceuticals GmbH.

Wir reden über 177 Lutetiumvipivotidtetraacetat. Frau Behring, Sie sagten es eingangs schon, aus pragmatischen Überlegungen sage ich auch gern Pluvicto, weil es doch etwas komplex ist. Lassen Sie mich kurz auf drei Aspekte eingehen, ad 1 auf die Besonderheiten des Produkts Pluvicto und seinen Wirkansatz, ad 2 auf die Indikation und die bisherigen Therapiemöglichkeiten für die Patienten und ad 3 auf die Studienergebnisse und den Zusatznutzen von Pluvicto.

Zum Ersten: Pluvicto ist eine Radioligandentherapie, nach meinem Wissen das erste seiner Art, das in diesem Gremium diskutiert wird. Radioligandentherapien bestehen aus Lotsenmolekülen, verbunden mit einem radioaktiven Nuklid. Dabei erkennen die Lotsenmoleküle die Krebszellen. Sie bringen das radioaktive Lutetium zum Tumor. Diese zelluläre Bestrahlung führt zum Zelltod. Der PSMA-617-Lotse bindet hier sehr spezifisch an Prostatakarzinomzellen. So erreichen wir eine hohe Präzision. Das macht die Wirkung stark und die Verträglichkeit hoch.

Die Entwicklung dieser Technologie erfolgte erstmals im DKFZ in Heidelberg. Die klinische Prüfung erfolgte durch Novartis mit der VISION-Studie. Auch die Auswahl geeigneter Patienten erfolgt zielgerichtet mit einem PET-Diagnostikum. Nur Patienten mit PSMA auf dem Tumor werden mit Pluvicto behandelt. Diese Auswahl erhöht die Chance auf einen Therapieerfolg. Sie alle können sich vorstellen, dass es viel Aufwand erfordert, bis Pluvicto beim Patienten ist. Die radioaktive Substanz erfordert hohe Sicherheitsstandards in Herstellung und Anwendung, außerdem hat das Produkt eine kurze Halbwertszeit. Deshalb müssen die Lieferketten für die einzelnen Patientendosen exakt geplant werden. Zur Sicherstellung bestmöglicher Logistik plant Novartis gerade eine eigene Produktionsstätte in Deutschland.

Der zweite Aspekt bezieht sich auf die Indikation und Therapiealternativen. Die Zulassung von Pluvicto gilt für Patienten mit Prostatakarzinom im metastasierten Stadium. Klare Voraussetzungen sind zuerst die genannte PSMA-Positivität, eine Vortherapie mit einem Inhibitor des androgenen Rezeptorsignalweges, kurz ARPI, also Abirateron oder Enzalutamid, und mindestens eine taxanbasierte Chemotherapie, und die Krankheit muss weiter fortschreiten.

Alle Patienten in diesem Stadium sind durch ihre Erkrankung stark belastet, zum einen durch die geringe Lebenserwartung, aber auch durch sehr starke Schmerzen. Bis jetzt wurde in diesen Fällen meist eine der vorausgegangenen Behandlungen wiederholt. Dies entspricht den Leitlinien, ist aber gerade im Fall einer Chemotherapie wahrscheinlich zusätzlich belastend.

Jetzt gibt es eine neue Perspektive für diese Patienten. Schwerkranken, austherapierten Patienten bekommen so eine Perspektive auf Verlängerung des Lebens und das bei angemessener guter Lebensqualität. Der zielgerichtete Wirkmechanismus von Pluvicto ist deshalb aus unserer Sicht ein echter Paradigmenwechsel in der Therapie.

Der dritte Aspekt betrifft die Studienergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Daten der VISION-Studie zeigen einen erheblichen Zusatznutzen. Dies hat das IQWiG bereits hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben festgestellt. Basis dafür war die ITT-Population im Dossier. Das IQWiG schlug vor, die Teilpopulation ab dem 5. März 2019 im Detail darzustellen. Das haben wir mit der Stellungnahme in aller Ausführlichkeit getan.

Die Ergebnisse sind eindeutig. Die Effekte sind in beiden Populationen nahezu identisch. Die Ergebnisse der Teilpopulation bestätigen die positiven gleichgerichteten Effekte der ITT-Population, jeweils im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie. Ich nenne einmal kurz einige Effekte zur Mortalität, einer der wichtigsten Parameter in der Onkologie. Hier sehen wir eine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate um 37 Prozent. Für die Behandlungsentscheidung hat das radiografische progressionsfreie Überleben hohe Relevanz. Auch dieses zeigte 58 Prozent Reduktion für Progression oder Tod.

Zur Morbidität: Beim Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse ohne Tod sehen wir eine Reduktion von 64 Prozent. Zur Lebensqualität: Hier sind die Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen unterschiedlich. Das ist in der Onkologie leider ein bekanntes Phänomen, deshalb müssen wir hier etwas vorsichtiger interpretieren. Zum Beispiel sehen wir positive

Ergebnisse auf Basis des FACT-P. Das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität wird um 69 Prozent reduziert.

Bei den Nebenwirkungen gibt es Vor- und Nachteile. Hier scheinen die Vorteile zu überwiegen. In vielen Kategorien konnten durch Time-to-Event-Analysen Vorteile gezeigt werden. Ein Beispiel ist die Reduktion der schwerwiegenden Nebenwirkungen um 39 Prozent. Sie wissen, das ist in der Krebstherapie nicht selbstverständlich.

Nimmt man alles zusammen, ergibt sich aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen für die Patienten auf der Basis von Vorteilen bei Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. – Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion. Vielen herzlichen Dank.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für die Einführung. Danke, Herr Holler, dass Sie noch einmal ausgeführt haben, was Sie an Nachreichungen gebracht haben. Das hätte ich Sie sonst gefragt, damit alle wissen, was eingereicht wurde.

Bei unserer ersten Frage geht es um die Nebenwirkungen. Als wir die Stellungnahmen der Fachgesellschaften gelesen haben, haben wir unterschiedliche Einschätzungen zu den Nebenwirkungen bekommen. Deshalb geht unsere erste Frage an die Kliniker: Wie würden Sie die Nebenwirkungen einschätzen? Gibt es besondere Nebenwirkungen, die hervorzuheben sind, insbesondere in der Interaktion mit den Kombinationspartnern? Das ist die ADT, oder eine weitere patientenindividuelle Therapie liegt darunter. Vielleicht könnten sich die Kliniker dazu äußern, wie das einzuschätzen ist. – Das scheint eine schwierige Frage zu sein. Herr Wörmann, bitte beginnen Sie.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist nicht schwierig und nicht unerwartet. Wir haben hier eine dominierend ossäre Metastasierung. Wir haben eine radioaktive Therapie, die sich vor allem im Knochenmark manifestiert, und das geschieht exakt so, wie wir es im Grunde erwartet haben, wie wir es bei anderen Radionukliden mit ähnlicher Organmanifestation auch haben. Dominierend sind hier Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Anämie. Wenn ich es richtig im Kopf habe, lag die Abbruchrate bei 11,9 Prozent. Das ist keine hohe Abbruchrate für diese Art von Therapie. Das heißt, es ist keine unerwartete Toxizität, keine Organtoxizität, die wir nicht vorher wissen würden, sondern es ist eine, die relativ einfach gemonitort werden kann. Da es sich um eine Therapie über sechs Zyklen handelt, ist das etwas, was kontinuierlich gemonitort wird und im Zweifelsfalle angepasst oder mit längeren Therapieintervallen beantwortet werden muss. Von meiner Seite ist das eine vorhersehbare und gut monitorbare Toxizität.

Frau Dr. Behring: Gibt es weitere Ergänzungen? – Herr Professor Freesmeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Freesmeyer (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin): Ich kann mich dem nur anschließen. Das ist bei allen Radiologitherapien erwartbar. Schon mit Beginn mit der Radioiodtherapie beim Schilddrüsenkarzinom, 70 Jahre in Gebrauch, oder der Radio-Rezeptor-Therapie sind im Grunde diese myelotoxischen Nebenwirkungen fast das dominierende Phänomen, wobei sich das in vernünftigen Grenzen hält, wie Herr Wörmann eben schilderte. Man kann das exzellent monitoren, man erkennt, wann man intervenieren muss. Das ist eine Sache, die gut beherrschbar ist, auch für Nuklearmediziner, die in dem onkologischen Geschäft – nenne ich es einmal – – Das ist ein kleinerer Teil von dem, was wir machen. Wir behandeln im stationären Bereich auch viele gutartige Erkrankungen, wo wir kaum irgendwelche Nebenwirkungen sehen. Aber das ist eine Sache, die sehr gut beherrschbar, auch gut vorhersehbar ist, wie eben gesagt wurde. Es übersteigt nicht das, was wir von den Therapien Radiorezeptortherapie oder Hochdosis-Radioiodtherapie kennen; also eine Sache, die vertretbar, beherrschbar und gut zu monitoren ist.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Wenn man die Nebenwirkungen einordnen möchte, sollte man auf die TheraP-Studie schauen, die wir in unserer Stellungnahme erwähnt haben, die in einer vergleichbaren Konstellation gegen Cabazitaxel randomisiert hat, eine Studie aus Australien, die gut zeigt, dass das Lutetium PSMA hier das deutlich bessere Nebenwirkungsprofil hat als die Cabazitaxel-Chemotherapie in der Konstellation. Man darf nicht vergessen, dass man es hier mit Patienten zu tun hat, die meist schon relativ viele Therapielinien gesehen haben und entsprechend vorbelastet sind. Von daher, glaube ich, darf man es nicht rein quantitativ sehen. Ich glaube, der Vergleich zu einer alternativen Chemotherapie macht gut deutlich, dass die Substanz doch gewisse Vorteile mit sich bringt.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Frau Müller stellt die erste Frage. Bitte, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Die erste Frage nach Ihnen, Frau Behring, Sie haben schon gefragt. Ich habe zwei Fragen und stelle sie nacheinander und bitte darum, dass man sie auch nacheinander beantwortet. Das eine ist eine kurze Frage, ob wir noch etwas zu PSMA-PET bzw. Szintigraphie in der Versorgung erfahren könnten, wo da die Schwachstellen sind und ob das wirklich eine zwingende Voraussetzung ist. Gut, Sie haben es so dargestellt, aber vielleicht noch einmal die Bestätigung von den Klinikern und was das für Auswirkungen auf den Bereich hat, in dem das – ich sage einmal kurz Lutetium – eingesetzt werden kann.

Die zweite Frage ist etwas komplizierter. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Ergebnisse einer Subgruppe, der ab 5. März 2019 randomisierten Patienten, dankenswerterweise vorgetragen, weil es nicht im Dossier vorlag, wo wir bei den Patienten nicht so einen starken Unterschied haben, die nach Randomisierung die Studienmedikation nicht erhalten haben. Da ist der geringer. Die ursprünglich vorgelegten Ergebnisse hatten diesen hohen Unterschied bei einer offenen Studie – die VISION ist eine offene Studie – bezüglich der Patienten, die die Einwilligung nach Randomisierung zurückgezogen haben, und zwar 28 Prozent im Vergleichsarm und nur 3 Prozent im Verumarm.

Wir hatten hier Komparatoren Abirateron, Enzalutamid, BSC, aber eben nicht Cabazitaxel. Es wurde gesagt, dass die Patienten im Vergleichsarm möglicherweise eine taxanbasierte Chemotherapie gewünscht hätten. Nun hat das IQWiG eine getrennte Bewertung für Abirateron, Enzalutamid, BSC vorgenommen, also Komparatoren laut VISION-Studie geeignet, ein Zusatznutzen, und für Patienten, für die Cabazitaxel und Olaparib die richtige zVT gewesen wäre, Zusatznutzen nicht belegt. Vor dem Hintergrund wüsste ich gern, ob Sie dazu ein paar Worte sagen können und warum das später mit den Schulungen usw. verbessert wurde. Der Wunsch, eine andere Therapie zu erhalten, ist in einer offenen Studie immer das Problem. Normalerweise würde man gern das Verum bekommen, gerade wenn wir einen so deutlichen OS-Vorteil haben wie hier. Hier scheint das anders gewesen zu sein. Dazu würde ich gern noch etwas hören, damit wir das einordnen können, auch bezüglich der Frage der Bewertung in zwei Subgruppen.

Frau Dr. Behring: Beginnen wir mit der ersten Frage. Es geht um PSMA-PET und Szintigrafie zur Diagnostik. Herr Professor Freesmeyer hat sich als erster gemeldet. Bei der Gelegenheit erwähne ich gleich, dass Frau Amsberg seit 10:09 Uhr anwesend ist. Bitte, Herr Freesmeyer.

Herr Prof. Dr. Freesmeyer (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin): Ich würde gern etwas zur Diagnostik sagen. Die Positronen-Emissions-Tomographie ist rein von der Gerätetechnik der Gammakamera und der Szintigrafie und dem Spec überlegen. Sie ist empfindlicher, hat eine höhere räumliche Auflösung. Grundsätzlich ist die Speicherung des Tumors bei Patienten mit einer hohen Tumorlast auch mit der Gammakamera zu sehen. Das überlegene Verfahren, was die Messtechnik, was die Physik betrifft, ist die Positronen-Emissions-Tomographie, die zudem in aller Regel zusammen mit der Computertomografie angewandt wird. Das heißt, man

hat dort immer die anatomische Referenzierung. Ich würde bei einer Knochenmetastase auch die Frakturgefahr erkennen können, wenn der Knochen destruiert ist. So viel zu den Geräten.

Zur Versorgung: Es ist so, dass die Positronen-Emissions-Tomographie, wenn man auf die Geräte schaut, nahezu flächendeckend verfügbar ist. Es gibt große Unterschiede. In den Flächenländern Mecklenburg-Vorpommern gibt es viel weniger als in Nordrhein-Westfalen. Das ist eine Binsenweisheit. Wir hier in Thüringen haben im Moment vier oder fünf verfügbare PET-CT-Geräte.

Im Moment werden die Medikamente in der Radiopharmazie sehr häufig selber hergestellt. Wir haben hier einen GMP-konformen Radiopharmaziebereich und stellen das Diagnostikum her. Es gibt aber neuerdings auch Kit-Radiopharmaka, die verfügbar werden und eingesetzt werden können. Trotzdem gibt es dort einen gewissen Aufwand. Man braucht eine Expertise und Ausstattung in der Vorbereitung, Herstellung und Portionierung der Radiopharmaka. – Das nur als Hinweis. Man darf die nuklearmedizinische Diagnostik nicht nur vom Gerät her denken, sondern ausdrücklich auch immer vom Bereich der Radiopharmazie, die oft eine notwendige Voraussetzung ist.

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist im Moment keine Kassenleistung im Sinne des EBM, im Sinne der normalen Kassenzulassung wie zum Beispiel zum Staging des Lungenkarzinoms. Das wäre die klassische Kassenindikation, die man in einer Praxis mit PET-CT erbringen und abrechnen kann, ganz normal über einen Kassenarztsitz. Sie ist aber im Rahmen der ambulanten spezialärztlichen Versorgung abrechenbar. Hier sind im Moment mit den appendices schon verschiedene Indikationen. Es wird jetzt das High risk-Prostatakarzinom im Primärstaging dazukommen, wenn ich es richtig gesehen habe. Es stand aber noch nicht im Bundesanzeiger.

Das heißt, wir haben in diesem ASV-Bereich eine erfreuliche Entwicklung, dass es erstmals für die ambulante Abrechnung in irgendeiner Form zugänglich geworden ist. Wir sehen auch eine Inanspruchnahme. Unter anderem erfolgt dort die Auswahl der Patienten für die PSMA-Radioligandentherapie, zum Beispiel mit Pluvicto. Dort sehen wir steigende Zahlen. Zu erwähnen ist, dass diese PSMA, dieser Nachweis, die vernünftige, die rationale Voraussetzung ist. Nur dort, wo man mit dem Diagnostikum die Überexpression des PSMA sieht, wird auch mein Therapeutikum wirksam werden.

Es ist denkbar, dass Patienten auch Absiedlungen haben, die wenig, geringe oder keine PSMA-Expression haben. Das ist, glaube ich, auch in dem VISION-Trial dargestellt. Deshalb wird nicht selten ein weiteres Diagnostikum in der Positronen-Emissions-Tomographie eingesetzt. Das ist die Fluor-18-markierte Desoxyglukose, das FDG-PET-CT. Das ist das, was am meisten verbreitet ist, weil es im Grunde bei nahezu allen Tumorentitäten so ist, dass schlecht differenzierte Tumoranteile, die wenig spezifische Expression irgendwelcher Marker haben, eine hohe Mitoserate haben und eine hohe Glukoseaufnahme oder Glukoseconsumption zeigen. Nicht selten wird bei der Patientenauswahl sogar die Kombination beider PET-Tracer eingesetzt. – So viel dazu.

Es ist so, dass im Moment nur eine limitierte Anzahl von Zentren von PET-CT-betreibenden Einrichtungen in einer Uroonkologischen ASV organisiert ist und dass dort seitens der Gesellschaft für Nuklearmedizin ein gewisser Flaschenhals gesehen wird, weil es sich um ein sehr häufiges Tumorleiden handelt, an dem viele Patienten im kastrationsresistenten

metastasierten Stadium leiden. Dabei geht es um eine große Patientengruppe, die bestenfalls heimatortnah versorgt werden muss.

Wir haben die sechs Zyklen angesprochen. Dazu gibt es die Diagnostikaufenthalte. Es sind also viele Kontakte, die man mit den Patienten hat, Patienten, die sich durch den Krankheitsverlauf nicht immer im Bestzustand befinden. Es ist auch überwiegend ein älteres Patientenlientel, die über andere Einschränkungen und Komorbiditäten verfügt. Natürlich ist es wünschenswert, dass überall dort, wo ein PET-CT-Gerät verfügbar ist und eine uroonkologische Versorgung plus Radioligandentherapie erfolgen kann, auch diese Diagnostik erfolgen kann. Deshalb ist in dieses Positionspapier geschrieben worden, dass es grundsätzlich wünschenswert ist, dass es ganz normal vom Kassenarzt für Nuklearmedizin oder im MVZ mit Beteiligung der Nuklearmedizin und PET-CT abrechenbar wird, dass man das dort erbringen kann, damit man dem Patienten lange Wege erspart und angesichts der Häufigkeit der Erkrankung, die auch in Mecklenburg-Vorpommern nicht seltener ist als in Nordrhein-Westfalen, eine kompakte onkologische Versorgung hinbekommt. – Entschuldigung, dass es so ausführlich war, aber das ist die Situation. Im Moment geht nur ASV, und PKV kann hier sofort tätig werden.

Frau Dr. Behring: Danke schön. Es geht noch einmal um die Frage PET-CT, Szintigrafie und zwingende Erforderlichkeit. Frau Amsberg, bitte.

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Zunächst möchte ich mich entschuldigen, ich hatte Schwierigkeiten beim Einloggen und war deshalb zu spät. – Ich kann mich meinem Vorredner in vielen Punkten anschließen. Ich denke, wir haben mit der PSMA-Expression einen sinnvollen Biomarker, der uns ermöglicht, die Patienten sinnvoll auszuwählen, die auf die Behandlung ansprechen; denn wo keine PSMA-Expression ist, kann die Radioligandentherapie nicht binden. Deshalb unterstütze ich sehr, dass wir diese neue Methodik der Diagnostik aufgreifen und den Patienten selektioniert diese Therapie anbieten können. Das wäre der eine Punkt, den ich für ausgesprochen wichtig halte. Sonst würden wir einen Schritt zurück machen, wohl wissend, dass wir den Patienten nichts Gutes tun.

Das Zweite war – –

Frau Dr. Behring: Einen Moment, bitte. Frau Müller hat dazu direkt eine Nachfrage. Vielleicht bleiben wir kurz bei dem Thema. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Nur ganz kurz: Ich habe das so verstanden, dass PSMA-PET und das FDG-PET dem Szinti überlegen sind und dass diese Art der Diagnostik im Prinzip für die Patienten machbar ist, es aber Probleme mit der flächendeckenden Versorgung gibt, dass es unter Umständen weite Anfahrtswege sind. Habe ich das richtig verstanden?

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Ich glaube, man kann es einfacher machen. Die Diagnostik ist nicht das Problem, sondern im Moment die Vergütung. Es ist schon angekommen, die PSMA-PET-CT werden für die Kassenpatienten in der Regel aktuell vor allem über den ASV bezahlt, und die ASV sind nicht flächendeckend. Die Möglichkeit der PSMA-PET-Diagnostik wiederum sollte man nicht mit dem FDG-PET verwechseln, weil hier ein anderer Teil des Tumors zur Darstellung gebracht wird. Das ist eigentlich, muss man sagen, mittlerweile flächendeckend vorhanden. Ich glaube, wir müssen mehr die Kostenfrage klären, damit wir die Patienten nicht zu den ASV in die großen Ballungsgebiete bringen müssen, wo wir die höchste ASV-Dichte haben.

Frau Dr. Behring: Bevor wir zu den nächsten Fragen kommen, habe ich eine direkte Nachfrage von Frau Blauwitz. Danach nehme ich Herrn Wörmann dazu.

Frau Blauwitz: Ich habe auch eine direkte Frage zur Abrechenbarkeit. Sie haben von den EBM-Ziffern im ambulanten Setting gesprochen. Mich interessiert, zu welchen Anteilen Diagnostik im ambulanten oder stationären Setting stattfindet und inwieweit dieses Problem auch das stationäre Setting betrifft.

Frau Dr. Behring: Herr Wörmann, mögen Sie die Frage beantworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich gleich mit beantworten. Nach unserem Verständnis sollten weit über 90 Prozent, schätze ich, ambulant passieren. Es gibt kaum einen Grund, diese Patienten stationär zu haben. Deshalb muss es ambulant organisiert sein.

Ich wollte noch kurz die Brücke schlagen, warum das hier etwas Besonderes ist. Wir haben bisher sonst nie PET als Eingangskriterium genommen, auch nicht für Radionuklid oder Antikörperkonjugate. Der Punkt ist, dass die Eingangskriterien der Zulassungsstudien PET genommen haben. Das heißt, unsere klinische Indikation für alles, was wir in den Leitlinien schreiben werden, wird sich an VISION und TheraP orientieren. Da wird genau differenziert, ob Patienten leuchten und ob sie in allen Manifestationen leuchten. Wie Frau von Amsberg sagte, gibt es eine Gruppe von Patienten, bei denen wir allen Hoffnungen zum Trotz sagen müssen, es bringt nichts. Nehmt lieber eine andere Therapie. Das ist wenig ansprechend, und ihr habt dann nur die Hämatotoxizität.

Das ist hier anders. Deshalb hängen wir so sehr an dem PET-CT. Es erlaubt uns, im besten Sinne eine Therapiesteuerung vorzunehmen, und das passt zur Studie. Wir könnten auch formal sagen, wir sagen dem Pathologen, er soll PSMA nachweisen. Dann findet er das. Das hilft uns aber nicht, wenn im originalen Prostatapräparat PSMA drauf war, aber die Knochenmetastasen nicht leuchten oder ein Teil der Metastasen nicht mehr leuchtet. Deshalb ist es für uns so kritisch, das zu selektionieren, und deshalb hängen wir so an dem PET-CT und wie gerade gesagt an der ambulanten Versorgung, dass wir die Patienten dafür nicht stationär aufnehmen müssen. Das Krankheitsbild erfordert das nicht.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Das war hilfreich. Wir bleiben beim Thema. Ich habe viele Kliniker nicken sehen. Frau Teupen hat auch zum PET-CT eine Frage, dann müssen wir zur anderen Frage kommen.

Frau Teupen: Vielen Dank. Herr Wörmann, Sie wissen, das Thema PET-CT ist im Gemeinsamen Bundesausschuss ein schwieriges Thema. Dann ist es letztlich nur sinnvoll, dass wir das PET-CT in den Beschluss als zwingende Voraussetzung in die GKV-Leistungen aufnehmen. Das wäre im Prinzip die einzige Lösung, die wir haben, wenn Sie sagen, die Evidenz ist eindeutig viel besser. In der ASV wird keine Nutzenbewertung gemacht, weil wir nicht sehen wollen, dass nur Patienten im Rahmen der ASV behandelt werden können. Dann ist die Frage: Sind sie im Prinzip schon fertig für die ASV? Da habe ich es einmal richtig bestätigt, dann müssten wir das in den Beschluss aufnehmen, um das Problem zumindest für diese Indikation zu lösen. Herr Wörmann hat genickt, wie ich sehe.

Frau Dr. Behring: Was wir in den Beschluss aufnehmen, müssen wir sehen. Aber es ist wichtig, das zu klären. Für uns war wichtig, zu sehen, warum es nicht mit einer anderen Diagnostik gemacht werden kann. Warum muss es das PET sein? Warum kann es nicht etwas anderes sein?

Die nächste komplexe Frage, die Frau Müller gestellt hat, war, dass in der Studie viele eine andere Therapie gewünscht haben. Es war eine offene Therapie. Wie geht man damit um? Nach den Schulungen hat sich das etwas gebessert. Das war noch der Hintergrund. Ich hoffe, Sie können sich an die Frage erinnern. Wer mag diese Frage beantworten? – Frau Skorupa, bitte

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Vielen Dank für die Frage, Frau Müller. Sie haben nach der Verblindung und den Drop outs gefragt. Verblindung war nicht möglich, weil wir mit einem radioaktiven Therapeutikum eine Verblindung nicht umsetzen können. Man kann auf jedem Smartphone einen Geigerzähler installieren oder in den Baumarkt gehen. Das Problem war die hohe Drop out-Rate. Das waren zu Beginn der Studie im Kontrollarm 56 Prozent, dann wurden entsprechende Korrekturmaßnahmen durchgeführt. Das war die Schulung der Zentren auf die Durchführung der Studie, die Randomisierung und wie man den Patienten dazu aufklärt. Es war aber auch – und das ist ein wichtiger Aspekt – die Tatsache, dass die Onkologen und die Nuklearmediziner hier sehr eng zusammenarbeiten müssen. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit wurde gestärkt, und es wurden Zentren geschlossen, die besonders hohe Drop out-Raten hatten, weil die GCP-konforme Studiendurchführung nicht mehr gewährleistet war. Das hat sich ab dem 5. März 2019 gebessert, weshalb wir dieses Analyseset nachgereicht haben.

Frau Dr. Behring: Danke schön. Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ich habe den Eindruck, dass es noch andere Meldungen dazu gibt. Ich höre mir das erst einmal an, dann würde ich gegebenenfalls sagen, sie ist noch nicht ganz beantwortet.

Frau Dr. Behring: Danke. Wir beginnen mit Frau von Amsberg und anschließend Herr Wörmann.

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Sie haben gefragt, warum Cabazitaxel nicht im Vergleichsarm war. In der VISION-Studie war der Standard of care ein Teil des experimentellen Arms. Für mein Verständnis war es zu dem Zeitpunkt, aufgrund des zu erwartenden hohen Toxizitätsgrades nicht vertretbar, gerade was die Blutbildung angeht, eine Chemotherapie plus eine Radioligandentherapie zu ermöglichen. Wir haben vorhin gesagt, es gab die TheraP-Studie aus Australien, in der man unter anderem die Hämatotoxizität von Cabazitaxel und der Lutetium-Radioligandentherapie verglichen hat. Man hat gesehen, dass die Chemotherapie tendenziell noch toxischer ist, und wenn man sich vorstellt, man würde beides aufaddieren, wäre das, finde ich, für die Patienten in diesem palliativen Setting nicht möglich, nicht vertretbar gewesen. Deshalb war der Einschluss der Cabazitaxel-Patienten sicher schwierig. Das war in der Studie – entweder sollten sie Cabazitaxel abgelehnt haben oder zu einem späteren Zeitpunkt nicht Cabazitaxel-fit sein – als mögliches Einschlusskriterium berücksichtigt.

Die TheraP-Studie, die vorhin von Herrn Grimm angesprochen wurde, ist eine Studie, die aufgrund des Phase-II-Designs nicht dieselbe Wichtung hat, aber diese Frage, glaube ich, sehr gut beantwortet. Es ist eine Studie, in der in einer stark vorselektionierten Patientenpopulation mit zwei PET-CT und zusätzlich dem Glukose-PET Lutetium-Radioligandentherapie direkt mit Cabazitaxel verglichen wurde. Da hat man gesehen, dass das Gesamtüberleben der Patienten zwar vergleichbar ist, aber was die anderen Endpunkte angeht, die Radioligandentherapie die Nase vorn hat, insbesondere was das Nebenwirkungsprofil und die Lebensqualität angeht.

Frau Dr. Behring: Ich glaube, es gibt zwei Nachfragen dazu, einmal von Herrn Vervölgyi und danach von Frau Müller.

Herr Dr. Vervölgyi: Einen Teil davon hat Frau Amsberg schon beantwortet. Diese Frage hatte ich auch. Es wäre sicherlich schwierig gewesen, das ist richtig, aber man hätte im Vergleichsarm Cabazitaxel erlauben können. Das hätte vielleicht einiges daran geändert, wie viele Patienten abbrechen. Wenn man sich die TheraP-Studie anschaut, dann sind es deutlich weniger, die keine Therapie bekommen haben. Die Frage wäre deshalb an den Hersteller: Warum haben Sie das nicht gemacht, weil Cabazitaxel genau in der Therapiesituation eine

empfohlene Therapie darstellt, zumal Sie zu Beginn der Studie noch nicht einmal als Einschlusskriterium hatten, dass sie nicht Cabazitaxel-geeignet waren?

Frau Dr. Behring: Ich glaube, das war auch Frau Müllers Nachfrage. Herr Holler oder Frau Skorupa, möchten Sie etwas dazu sagen?

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die Studie war im Vergleich mit dem best standard of care aufgesetzt. Wir hatten das im Vorfeld in einer G-BA-Beratung besprochen. Anhand der Patientencharakteristika sieht man, dass alle Patienten eine Vorbehandlung mit Docetaxel hat und über 40 Prozent bereits ein Cabazitaxel gesehen haben und wir daher diesen switch in mode of action in den Vordergrund gestellt haben. Deshalb wurde das Cabazitaxel nicht berücksichtigt, weil wir davon ausgehen, dass die Ärzte in der Auswahl schon berücksichtigt haben, wer für eine solche Therapie geeignet ist und wer nicht.

Frau Dr. Behring: Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich kann das beantworten. Der Grund ist, dass die Daten zu Cabazitaxel 2019 publiziert wurden. Das war der Grund, als damals die Zweitlinientherapie Enzalutamid oder Abirateron gegen Cabazitaxel verglichen wurde, von de Witt publiziert, und das hat die Akzeptanz für Cabazitaxel deutlich gesteigert. Sie haben es hier auch diskutiert. Wir haben die Hämatotoxizität sehr intensiv diskutiert, da war VISION aber schon konzipiert. Deshalb war es für uns so wichtig, die TheraP-Studie, die zweite australische Studie, in unsere Stellungnahme aufzunehmen. Dabei kam auch heraus, dass die Wirksamkeit höher ist, allerdings zulasten der Toxizität. Das heißt, Cabazitaxel ist toxischer als Lutetium. Wir denken das zusammen.

In den letzten Jahren hat sich gerade beim Prostatakarzinom sehr viel geändert. Ich glaube, es war richtig, als VISION konzipiert wurde, Cabazitaxel nicht aufzuoktroyieren. Das hätten viele Kolleginnen und Kollegen, glaube ich, nicht mitgemacht. Jetzt ist es für uns eine klare Alternative. Deshalb ist es wichtig, die Phase-II-Studie mit hineinzudenken, wo wir zumindest sehen, was die Wirksamkeit angeht, dass es akzeptabel ist, dass aber bei einer Entscheidung über Toxizität in diesem Falle das Lutetium besser abschneiden würde. Beantwortet das Frau Müllers Frage?

Frau Dr. Müller: Ja insofern, als mir jetzt klargeworden ist, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung Cabazitaxel im Komparatorarm nicht angeboten wurde, weil es damals noch eher kritischer gesehen wurde. Als die Studie anlief, hat sich das geändert. Was ich noch nicht ganz verstehe, ist, wie die Schulungen helfen. Ganz verstanden habe ich es noch nicht.

Vielleicht noch: Das IQWiG hat eine getrennte Bewertung vorgenommen und gegenüber Cabazitaxel bei den Patienten, die dafür geeignet wären, den Zusatznutzen nicht als belegt gesehen, das Gleiche für Olaparib, unabhängig, ob die in der Studie waren oder nicht. Das mit der Vortherapie war auch ein Problem, das angesprochen wurde. Es ist für uns wichtig, wie die Experten das einschätzen.

Frau Dr. Behring: Versuchen wir noch einmal, die Frage zu beantworten. Wenn es nicht klappt, müssen wir es, glaube ich, so hinnehmen. Herr Professor Grimm, danach Herr Wörmann und Frau Amsberg.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Nach meinem Verständnis – der pharmazeutische Unternehmer mag mich korrigieren – war es so, dass die Patienten Cabazitaxel-ungeeignet sein mussten. Nichtsdestotrotz hatte ein Teil der Patienten, ich glaube, größenordnungsmäßig 20 Prozent, ohne dass ich die Daten vorliegen habe, hinterher doch noch eine Cabazitaxel-Chemotherapie gesehen, was angesichts der in der Regel fortgeschrittenen Erkrankung, die hier behandelt wurde, verständlich ist. Aber wenn man die Patienten primär als ungeeignet ansieht, nützt auch keine Schulung diesbezüglich. Die

Schulung nützt nur, was die Patienten an Optionen haben, und das waren in der Regel neue Hormonpräparate. Das war zu dem Zeitpunkt, denke ich, auch akzeptabel.

Die Frage ist, wie die Situation heute ist. Heute ist es, wie Herr Wörmann sagte, so, dass wir letztlich die Wahl zwischen Pluvicto und Cabazitaxel haben, zum Beispiel in dieser Konstellation. Da ist es ganz klar so, dass die Daten der TheraP-Studie, die vergleichbare Effektivität suggerieren, sogar bestimmte Vorteile in Bezug auf die Effektivität suggerieren, eine deutlich bessere Verträglichkeit zeigen, dass ich den Patienten kein Cabazitaxel geben würde. Auch wenn es formal – ich denke, so haben wir die Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgegeben – in Betracht kommt, ist es etwas, was aufgrund der Daten der australischen Studie für mich nach Pluvicto kommen würde.

Frau Dr. Behring: Danke, Herr Professor Grimm. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein kurzer Kommentar dazu: Olaparib kann Frau von Amsberg gleich aufnehmen. Olaparib ist eine andere Liga, weil eine andere biologische Konstellation vorhanden ist. Die Patienten sind potenziell anders vorbehandelt, und die Zulassung für Olaparib erfolgte erst sehr viel später als die Studie VISION konzipiert worden ist. In der klinischen Situation können wir jetzt entscheiden, womit wir anfangen. Natürlich hat Olaparib den angenehmen Vorteil für die Patienten, dass es eine orale Therapie ist. Insofern werden sich, wenn es keine Kontraindikation hämatologischer Art gibt, viele für Olaparib entscheiden. Dann würde Pluvicto bei diesen Patienten in die nächste Linie rutschen.

Frau Dr. Behring: Frau von Amsberg.

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Ich will noch kurz auf die hohe Abbrecherquote eingehen. Bei Pluvicto oder insgesamt bei der Lutetium-Radioligandentherapie haben wir es mit einem gewissen Stolz, letztlich auch mit einer deutschen Idee zu tun und hatten relativ früh viele retrospektive Daten, auch Daten aus kleinen Fallsammlungen, die eine sehr hohe Effektivität versprochen haben. Die Kollegen haben damals auf den internationalen Kongressen mit großer Begeisterung auf diese Daten geschaut, was dazu geführt hat, dass sich plötzlich alle die neue Therapie für ihre Patienten gewünscht haben. Es ist am Anfang wahrscheinlich auch eine gewisse Emotionalität der Behandler gewesen, zu sagen, wenn es nicht klappt, schaffe ich es vielleicht irgendwie außerhalb der Studie, und dadurch gab es eine gewisse Abbrecherrate.

Nachdem die Schulung gesagt hat, salopp gesagt, Leute, so werden wir diese Studie nicht fertig rekrutieren, hat das wiederum an den Intellekt der Behandler und der Patienten appelliert, die Therapie im Rahmen der Studie fortzusetzen, gegebenenfalls eine Folgetherapie anzuschließen. Aber man muss sagen, die ersten Daten, die zur Radioligandentherapie publiziert wurden, haben eine extrem hohe Erwartungshaltung bei allen Patienten und Behandlern geschürt, und deshalb, denke ich, gab es die hohe Abbrecherquote.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Frau Müller, hat sich Ihre Nachfrage erübrigt, oder besteht sie noch?

Frau Dr. Müller: Das war eigentlich das Entscheidende, was ich vermutet habe, offene Studie, sie lässt sich nicht verblinden, und es führt dazu, dass man vorher schon weiß, es ist ein deutlicher OS-Vorteil, dass das bekannt war und das die Patienten im Komparatorarm zu einem relevanten Anteil oder unterstützt von ihren Behandlern versucht haben, in den Verumarm zu kommen. Das verstehe ich. Das kann man kaum vermeiden. Das einzige, was mich irritiert hat, war, dass postuliert wurde, dass sie eine Taxantherapie wollten, obwohl sie in der Studie schon zu einem relevanten Anteil eine Taxanvorthherapie hatten. Ihre Begründung ist für mich plausibel, und wir haben das Glück, dass wir hier Daten haben, die nicht ganz so verzerrt sind. Die Frage ist: Schaut man sich in solchen Fällen die Safety nicht an,

oder ist die Aussagesicherheit herabgesetzt? Aber das müssen wir hier nicht mehr diskutieren. Das hat mir in dieser Hinsicht auf jeden Fall sehr geholfen. Wir können nur auf der Basis der Daten, die uns vorliegen, entscheiden. Daten versus Cabazitaxel haben wir vom IQWiG nicht bewertet. Insofern können wir dazu keine Aussage machen.

Frau Dr. Behring: Wir haben als weitere Fragesteller Frau Zaulig und Herrn Vervölgyi, der noch eine offene Frage hatte. Frau Zaulig von der DKG, bitte.

Frau Zaulig: Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Die erste Frage zielt auch auf die Taxane ab. Gemäß S3-Leitlinie Prostatakarzinom stellt für Patienten, die bereits ein Taxan in der Vortherapie erhalten haben, Cabazitaxel eine weitere Therapieoption dar. Wie sieht es bei Patienten aus, die mit zwei taxanbasierten Chemotherapien vortherapiert wurden, insbesondere bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand? Stellt hier eine dritte Taxantherapie zusätzlich zur supportiven Therapie eine mögliche Option dar? Wird das in der Klinik so gemacht und wenn ja, betrifft es einen relevanten Anteil an Patienten?

Frau Dr. Behring: Frau von Amsberg.

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Das würde letztlich eine Reexposition bedeuten, weil wir aufgrund des Resistenzmechanismus über das P-Glykoprotein bei Docetaxelresistenz sinnvollerweise keine Docetaxelreexposition ohne einen signifikanten Wirkverlust haben. Dann würde es entweder in Richtung Cabazitaxel- oder Decetaxelreexposition gehen, weil Paclitaxel, das als drittes Taxan denkbar wäre, in einem sehr hohen Maß Substrat des P-Glykoproteins ist und damit eine zu erwartende Resistenz vorhanden wäre. Man muss sagen, das ist sicher eine kleine Patientengruppe. Ich überschau über die Jahre sehr viele Patienten, und es gibt insgesamt wenige Daten, die das unterstützen. Man kann das im Einzelfall bei einem sehr guten Allgemeinzustand und wenig anhaltender chronischer Toxizität nach Aufklärung des Patienten zur Symptomkontrolle anbieten, aber es ist eine kleine Patientengruppe und ausschließlich den Patienten mit hohem körperlichem Fitnesszustand vorbehalten.

Frau Dr. Behring: Ergänzend Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Ich glaube, das kommt nicht in Betracht, zumindest dann nicht, wenn der Patient noch kein Pluvicto gesehen hat.

Frau Dr. Behring: Frau Zaulig nickt. Ich glaube, ihre Frage ist beantwortet.

Frau Zaulig: Genau. Das haben wir uns so gedacht, wollten aber trotzdem noch einmal nachfragen. Ich hätte noch eine zweite Frage. Darf ich die stellen?

Frau Dr. Behring: Gerne.

Frau Zaulig: Weiterhin würde uns von den Klinikern der Stellenwert der Radiotherapie bei best-supportive care in diesem Anwendungsgebiet interessieren.

Frau Dr. Behring: Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Die Radiotherapie ist eine lokale Therapie. Sie kommt vor allem zur Anwendung, wenn bei Patienten Instabilitäten am Knochen drohen oder auch für eine punktuelle Schmerzbestrahlung, vor allem bei Knochenmetastasen. Ansonsten spielt sie in dem Stadium, in dem Pluvicto zum Einsatz kommt, keine Rolle – rein palliativ ergänzend.

Frau Dr. Behring: Das war, glaube ich, relativ klar. – Herr Vervölgyi, Sie hatten noch eine andere Fragen, weshalb Sie sich gemeldet haben.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau. Trotzdem möchte ich auf das eingehen, was Frau Müller gerade gesagt hat, nämlich dass es sich in einer offenen Studie nicht vermeiden lässt. Da gebe ich

Ihnen vollkommen recht. Das ist einfach so, gerade wenn die Erwartung der Patienten aufgrund von Vorwissen so ist, wie sie ist. Das macht die Daten nicht sicherer, sagen wir es einmal so. Das ist leider das Problem, mit dem wir umgehen müssen. Hier haben wir eine Situation, die im Vergleich zu anderen Situationen sehr extrem ist. Wenn man überlegt, bei den PRO-Endpunkten gehen im Vergleichsarm nur 56 Prozent der Patienten ein. Wir sind hier nicht bei der Grenze von 15 Prozentpunkten Unterschied bei denen, die in die Auswertung eingehen, sondern bei 30, also schon in ganz anderen Sphären unterwegs. Man muss sich überlegen, wie aussagekräftig die Daten dann sind.

Was die UE-Daten angeht: Auch das muss man sich genau anschauen. Die 15 Prozent sind keine feste Grenze. Das muss man im Gesamtkontext sehen. Aber hier ist es in einem Bereich, der bei den Effekten, die wir sehen, nicht mehr sinnvoll interpretierbar ist. Das ist eine Situation, die man berücksichtigen muss.

Ich habe eine Frage zu der Studie TheraP, die schon einige Male genannt wurde, und zwar zur Dosierung des Lutetiums in der Studie. Das ist anders gemacht worden als in der Zulassung. Es ist keine Pluvicto-Studie, sondern eine Selbstherstellung in der Studie. Es wurde so gemacht, dass sie bei 8,5 Gigabecquerel angefangen haben und in jedem Zyklus über die sechs Zyklen in der Dosierung 0,5 Gigabecquerel heruntergegangen sind. Dazu habe ich die Nachfrage an die Kliniker, welche Bedeutung das bezogen auf patientenrelevante Endpunkte haben kann. An den Hersteller habe ich die Nachfrage, aus welchen Gründen er die Studie ausgeschlossen hat.

Frau Dr. Behring: Beginnen wir mit den Klinikern zur Dosierung in der Studie TheraP. Glauben Sie, dass die Dosierung eine Auswirkung hat, dass man den Vergleich überhaupt heranziehen kann? Danach kommen wir zum Hersteller. Herr Professor Lapa, bitte.

Herr Prof. Dr. Lapa (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin): Ich glaube, die Rationale dahinter ist, dass man am Anfang, wenn man die meiste Tumorlast hat, etwas mehr von dem Wirkstoff anbieten möchte, dass man quasi die Metastasen besser abdeckt und dass man mit jedem Zyklus mit dem avisierten Therapieansprechen weniger Tumormasse hat, in der das Medikament binden muss, und indem man die Dosis verringert, vielleicht weniger Toxizität für die normalen Organe, also Speicheldrüse oder gesundes Knochenmark erzielen möchte. Wie viel das in der Realität an Effekten und Toxizität ausmacht, ist, glaube ich, eher vernachlässigbar. Aber es ist nur ein Gefühl.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für Ihre Antwort. Herr Vervölgyi hat eine Nachfrage.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, eine kurze Nachfrage dazu: Gibt es dazu Daten? Sie haben das Gefühl geäußert, dass es wenig ausmacht, aber gibt es irgendwelche belastbare Evidenz, an der man das festmachen kann?

Herr Prof. Dr. Lapa (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin): Es gibt meines Wissens keine belastbaren Daten.

Frau Dr. Behring: Dann kommen wir zur zweiten Frage, die in Richtung Hersteller geht. Warum ist die Studie ausgeschlossen worden?

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die TheraP-Studie ist ein Investigator Initiated Trial in Australien gewesen, die wir neben anderen Geldgebern finanziell unterstützt haben. Es gab diverse Gründe, weshalb wir sie nicht im Dossier berücksichtigt haben. Einer ist, dass die Cabazitaxel-Dosis, die genutzt wurde, nicht unserer Zulassung entspricht. Das sind eher 20 Milligramm pro Quadratmeter versus 25 Milligramm, wie es der europäischen Zulassung entspricht. Unser Ansatz mit der VISION-Studie war, eine standardisierte Dosis in einem festen Schema zu geben, wie es auch zur Zulassung geführt hat.

Frau Dr. Behring: Okay. Die Dosierung von Cabazitaxel war auch nicht richtig. – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Zur Dosierung von Cabazitaxel muss man sagen, dass es eine vergleichende Studie Cabazitaxel 25 Milligramm gegen 20 Milligramm gibt, die mit Ausnahme einer etwas geringeren Ansprechrate keine Nachteile für die 20-Milligramm-Dosierung zeigt, sodass das durchaus ein de facto-Standard in vielen Kliniken ist.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für die Ergänzung. Herr Vervölgyi, hat Ihnen das gereicht?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, danke.

Frau Dr. Behring: Herr Sievers von der GKV, bitte.

Herr Sievers: Ich habe eine Frage zum eingesetzten Therapiestandard, wie es hier genannt wird, Enzalutamid und Abirateron. In der Studie haben 43 bzw. 55 Prozent mindestens zwei Androgenrezeptorinhibitoren bekommen. Wie ist das zu bewerten? In der S3-Leitlinie wird die Therapiesequenz von NHA nach NHA sehr kritisch bewertet und von Wirksamkeitsverlusten und Kreuzresistenzen gesprochen. Ist bei diesen Patienten der Einsatz der NHA noch adäquat?

Frau Dr. Behring: Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Natürlich müssen wir wie bei allen Therapien von Linie zu Linie von einem Wirkverlust ausgehen. Das Problem ist, dass dann nicht mehr viele Therapieoptionen übrig bleiben. Was sollten wir den Patienten alternativ geben? Deshalb ist das wie ein best supportive care-Arm. Wir sind in einem Bereich, in dem es keine guten Therapieoptionen mehr gibt.

Frau Dr. Behring: Ich nehme noch Herrn Wörmann dran, danach können Sie noch einmal nachfragen, Herr Sievers.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Grimm und ich verantworteten das Kapitel aus der S3-Leitlinie, das Sie gerade zitiert haben, damals in der Redaktion. Der Hauptpunkt, den wir darüber geschrieben haben, war Wechsel des Therapiekonzeptes bei Resistenz unter Abirateron oder Enzalutamid. Das heißt, dass wir andere Optionen vorziehen, wenn es sie gibt. Das sind Diskussionen, die wir oft geführt haben. Das ist eine Gruppe von sehr alten Patienten, denen wir keine Chemo geben würden. Es gibt ohne BRCA-Mutation keine Evidenz dafür, dass wir einen PARP-Inhibitor einsetzen dürfen. Pluvicto war bisher nicht erhältlich. Insofern, glaube ich, war es wichtig, dass wir die NHA-Wiederholung nicht verboten haben, würden aber heute vorziehen, einen Therapiewechsel einzuleiten.

Frau Dr. Behring: Herr Sievers, Sie haben zurückhaltend genickt. War das die Beantwortung der Frage?

Herr Sievers: Letztlich geht meine Frage dahin, dass als Folgetherapie bis zu 20 Prozent der Patienten die Cabazitaxel-Therapie bekommen haben. Da wäre, wenn ich das richtig verstehe, eigentlich ein Therapiewechsel angezeigt gewesen, vor allem für Patienten, die gegebenenfalls schon zwei NHA bekommen haben. Dann wäre Cabazitaxel die bessere Therapieoption im standard of care-Arm gewesen.

Frau Dr. Behring: Cabazitaxel haben wir schon viel diskutiert. Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich traue mich, noch einmal zu wiederholen, was wir eben gesagt haben. Es ist in der Tat so, dass sich die Akzeptanz für Cabazitaxel geändert hat, seit wir das vor sechs, sieben Jahren diskutiert haben, und wir dosieren heute etwas niedriger, als es formal in der Zulassung steht. Wir trauen uns, auf 20 Milligramm zu gehen und die Intervalle

so zu adaptieren, dass die Hämatotoxizität akzeptabel ist. Trotzdem der Hinweis: In der vergleichenden Studie TheraP, die hier diskutiert wurde, ist die Toxizität von Pluvicto niedriger als unter dem niedrigdosierten Cabazitaxel. Insofern ist unsere Sympathie, glaube ich, deutlich geworden, dass wir eher dazu neigen, den Patienten heute das anzubieten.

Frau Dr. Behring: Herr Sievers?

Herr Sievers: Danke schön.

Frau Dr. Behring: Ich merke gerade, die Fragesteller erschöpfen sich. Ich schlage vor, dann binden wir diese Anhörung ab. Herr Holler, mögen Sie zusammenfassen, was in den letzten 55 Minuten diskutiert wurde?

Herr Dr. Holler (Novartis): Das darf ich gern versuchen. Erst einmal darf ich mich für das Interesse und die zahlreichen Fragen bedanken. Ich glaube, dass es durch die Stellungnahme klar wird, dass es unterschiedliche Teilpopulationen in der Studie sind. Die Ergebnisse sind konsistent und belegen in allen relevanten Aspekten den Zusatznutzen von Pluvicto gegenüber der zVT, im Bereich der Quality of life haben wir Hinweise, die wir vorsichtig interpretieren müssen, aber ich glaube, das geht erfreulicherweise alles in die richtige Richtung, sehr gleichgerichtet, konsistente Effekte über verschiedene Endpunktkategorien. Von daher danke ich für die Diskussion.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Alles, was gefragt und geantwortet wurde, geht in die Würdigung dieses Dossiers ein. Ich wünsche Ihnen allen einen schönen Nachmittag.

Schluss der Anhörung: 10:58 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**

und

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

Vorgang: 2021-B-174 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Stand: November 2022

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

¹⁷⁷Lu-PSMA-617

[zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für: - das hormonsensitive Prostatakarzinom
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Olaparib: Beschluss vom 03.06.2021 - Radium-223-dichlorid: Beschluss vom 17.10.2019 - Enzalutamid: Beschluss vom 18.06.2015 - Sipuleucel-T: Beschluss vom 19.03.2015 - Enzalutamid: Beschluss vom 20.02.2014 - Abirateronacetat: Beschluss vom 04.07.2013 - Abirateronacetat: Beschluss vom 29.03.2012 - Cabazitaxel: Beschluss vom 29.03.2012 Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind): Protonentherapie beim Prostatakarzinom: Beschluss vom 19.06.2008
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:	
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 N.N. Pluvicto	Anwendungsgebiet laut positive Opinion: Lutetium (¹⁷⁷ Lu)-Vipivotid-Tetraxetan ist in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Androgenrezeptor (AR)-Hemmung für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem prostataspezifischem Membranantigen (PSMA)-positivem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) indiziert, die mit AR-Hemmung und Taxan-basierter Chemotherapie behandelt wurden.
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	<u>Fortgeschrittenes Prostatakarzinom</u> - Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteronacetat G03HA01 generisch	<u>Beim Mann</u> - zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, - o wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert ind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird, - o 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
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist. - Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. - Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.

GnRH-Antagonisten	
Degarelix L02BX02 Firmagon	Firmagon ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.
GnRH-Agonisten	
Buserelin L02AE01 z.B. Profact	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 generisch	- Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. - Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. - Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie.
Triptorelin L01AA06 generisch	ist indiziert zur Behandlung des - lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. - lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.
Zytostatika	
Estramustin L01XX11 generisch	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms
Docetaxel L01CD02 generisch	<u>Prostatakarzinom</u> Docetaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt.

Cabazitaxel L01CD04 Jevtana	Jevtana ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.
Mitoxantron L01D B07 generisch	- ist in Kombination mit Corticosteroiden indiziert zur Palliation (z. B. Schmerzlinderung) bei fortgeschrittenem kastrationsresistentem Prostatakarzinom.
Neuartige Hormontherapeutika	
Enzalutamid L02BB04 Xtandi	Xtandi ist angezeigt: - zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist - zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.
Abirateronacetat L02BX03 Zytiga	Zytiga ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: - zur Behandlung des 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.
Olaparib L01XX46 Lynparza	<u>Prostatakarzinom</u> Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist.
Sonstige	
Radium-223-dichlorid V10XX03 Xofigo	Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-174 (177Lu-PSMA-617)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte	7
3.2 Cochrane Reviews.....	12
3.3 Systematische Reviews	12
3.4 Leitlinien.....	40
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	97
Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2021) am 23.04.2021	97
Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 23.04.2021	97
Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.04.2021	98
Referenzen	99

Abkürzungsverzeichnis

AAP/ABI	Abiraterone acetate
ADT	Androgen Deprivation Therapy
ADT	Androgen deprivation therapy
AE	Adverse Events
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AR	Androgen Rezeptor
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best Supportive Care
BRFS	Biochemical recurrence-free survival
CAB	Cabazitaxel
CI	Confidence Interval
cORR	Clinical Overall Response Rate
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer
DFS	Disease-free survival
DOC	Docetaxel
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
ECOG PS	ECOG Performance Status
EK	Expertenkonsens
EnZ/ENZA/E NZ	Enzalutamide
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon

GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Health-related Quality of Life
HSPC	Hormone-Sensitive Prostata Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KMS	Knowledge Management Specialist
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
MINORS	Methodological index for non-randomized studies
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
mCRPC	metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response rate (c:clinical; s:prostate-specific antigen)
OS	Overall Survival
PBO	Placebo
PCa	Prostate Cancer
PCO	Provisional Clinical Opinion
PFS	Progression-Free Survival
PSA	Prostate-Specific Antigen
QLQC30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
QoL/QOL	Quality of Life
RR	Relative Risk
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SEOM	Sociedad Española de Oncología
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSE	Symptomatic Skeletal Event
sORR	prostate-specific Antigen Overall Response Rate

TRIP Turn Research into Practice Database
WHO World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.09.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 26.04.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Nachträglich wurde ein G-BA-Beschluss [5] identifiziert und in die Synopse aufgenommen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1987 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 27 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2021 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) vom 3. Juni 2021

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [12].

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus; Anlage II: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind, 2.1 Protonentherapie beim Prostatakarzinoms; Fassung vom 21. März 2006, veröffentlicht im BAnz. Nr. 111 (S. 4466) 2006, zuletzt geändert am 20. November 2020 in Kraft getreten am 20. Februar 2021.

2.1 Protonentherapie beim Prostatakarzinoms

Beschluss gültig bis 31. Dezember 2021 (verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 137 SGB V)

G-BA, 2019 [4].

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

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223-dichlorid

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Radium-223-dichlorid gemäß Beschluss vom 19. Juni 2014 (BAnz AT 18.07.2014 B4) zuletzt geändert am 1. November 2018 (BAnz AT 16.11.2018 B5) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Radium-223-dichlorid wie folgt ergänzt:

Anwendungsgebiet

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

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.

G-BA, 2015 [7].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2015 [8].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Provenge® (Sipuleucel-T) zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierten (nicht viszerale), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist:

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2014 [9].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2013 [6].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern,

deren Erkrankung nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie asymptomatisch oder mild symptomatisch ist, ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid).

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2012 [10].

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

Anwendungsgebiet

Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2012 [11].

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

Anwendungsgebiet

Jevtana® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Cassinello et al.,2021 [2].

Optimal treatment sequencing of abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To evaluate the impact of the hormonal treatment sequencing including abiraterone acetate plus prednisone (AAP) and enzalutamide (ENZ) in mCRPC, and determine which sequence provides more benefits for patients.

Methodik

Population:

- Patients with castration-resistant metastatic prostate cancer

Intervention/Komparator:

- AAP→ENZ and ENZ→AAP

Endpunkte:

- PSA-progression-free-survival (PSA-PFS) and OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Studies published in English between 1 January 2013 and 30 September 2017 were identified in PubMed and EMBASE electronic databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- The GRADE approach was used to rate the quality of evidence found in the research and strength of recommendation, using a four-level scale: high, moderate, low, very low
- The Rosenthal Index, which indicates the number of unpublished studies of non-significant results that would be necessary to invalidate the conclusion of the meta-analysis, was estimated.
- Q Test and I² index (I²=0% non-heterogeneity; 25% low heterogeneity; 50% moderate heterogeneity; 75% high heterogeneity)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seventeen studies met the inclusion criteria

Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of the eligible studies.

Author(s) Year	Country	Study Design	Study Period	Study Summary	PFS	PSA- PFS	OS	Treatment Sequence	No. of patients
Mori et al. [26]	Japan	Retrospective	2014–2016	Comparisons of oncologic outcomes between the treatment sequences: AAP → ENZ vs. ENZ → AAP in CRPC patients, chemo-naïve ($N = 37$) and post-chemotherapy ($N = 32$).	Yes	Yes	Yes	AAP → ENZ ENZ → AAP	23 46
Maughan et al. [27]	USA	Retrospective	Since 2011	Comparisons of oncologic outcomes between the treatment sequences: AAP → ENZ vs. ENZ → AAP in mCRPC patients, chemo-naïve ($N = 56$) and post-chemotherapy ($N = 23$).	Yes	Yes	Yes	AAP → ENZ ENZ → AAP	65 16
Azad et al. [28]	Canada	Retrospective	Until March 2014	Comparison of the efficacy of enzalutamide following abiraterone in docetaxel-experienced ($N = 68$) and docetaxel-naïve ($N = 47$) mCRPC patients.	–	–	Yes	Doc → AAP → ENZ	115
Badriang et al. [29]	Netherlands	Retrospective	2012–2013	Evaluation of the efficacy and tolerability of enzalutamide in mCRPC patients who previously received docetaxel and abiraterone.	Yes	–	Yes	Doc → AAP → ENZ	61
Badriang et al. [30]	Netherlands	Retrospective	Until May 2014	Investigation of prognostic factors for ENZ-responders after Doc and AAP treatment in mCRPC.	Yes	–	Yes	Doc → AAP → ENZ	102
Bianchini et al. [31]	UK	Retrospective	2012–2013	Analysis of antitumor activity and safety of ENZ in CRPC patients previously treated with Doc and AAP.	Yes ¹	–	Yes	Doc → AAP → ENZ	39
Bressan et al. [32]	Denmark, Germany, UK	Retrospective		Analysis of the effect of ENZ in CRPC patients progressing following taxane-based chemotherapy and AAP.	Yes	–	Yes	Doc → AAP → ENZ	137
Cheng et al. [33]	USA, Canada	Retrospective	2009–2014	Evaluation of the response and outcomes of ENZ treated mCRPC patients in the real-world context of prior treatments of AAP and/or Doc.		Yes	Yes (Doc → AAP → ENZ)	AAP → ENZ Doc → AAP → ENZ ENZ (no prior AAP and Doc)	79 165 36
Davies et al. [34]	UK	Retrospective		Evaluation of the activity of third-line ENZ in men with mCRPC after Doc and AAP.	Yes	–	Yes	Doc → ENZ Doc → AAP → ENZ	30 34
Schmid et al. [35]	Germany	Observational prospective	Since 2012	Evaluation of the efficacy and tolerability of ENZ after Doc and AAP in mCRPC patients.	Yes	–	Yes	Doc → AAP → ENZ	35
Schröder et al. [36]	Germany	Observational	Since 2012	Evaluation of the effectiveness of ENZ after failure of AAP (all patients had undergone prior docetaxel chemotherapy).	–	–	Yes	Doc → AAP → ENZ	33
Thomsen et al. [37]	Denmark	Observational prospective	Until July 2013	Analysis of PSA response and OS for a group of mCRPC patients treated with ENZ following progression after AAP treatment in the post-chemotherapy setting.	–	–	Yes	Doc → AAP → ENZ	24
Zhang et al. [38]	USA	Retrospective	2013	Exploring the clinical benefit of Doc or ENZ after disease progression during AAP treatment in men with mCRPC.	Yes	–	Yes	AAP → ENZ AAP → Doc Doc → AAP → ENZ	9 13 19
De Bono et al. [39]	Belgium, France, Germany, Spain, UK	Phase IV	2014–2017	Assessment of the efficacy and safety of ENZ in patients with progressing mCRPC previously treated with AAP.	Yes	–	Yes	AAP → ENZ	215
Suzman et al. [40]	USA	Retrospective	March 2014	Assessment of the clinical activity of ENZ versus Doc in men with mCRPC who progressed on AAP.	Yes	Yes	–	AAP → ENZ AAP → Doc	30 31
Loriot et al. [41]	France, UK	Retrospective	2012–2013	Investigation of the antitumor activity of AAP in patients with mCRPC who had progressed following treatment with Doc and ENZ.	Yes	–	Yes	Doc → ENZ → AAP	36
Noonan et al. [42]	Canada, USA	Retrospective	2012–2013	Evaluation of the activity of AAP in patients with mCRPC progressing after enzalutamide.	–	Yes	Yes	Doc → ENZ → AAP	30

AAP = abiraterone acetate plus prednisone; ENZ = enzalutamide; Doc = docetaxel; PFS = Progression Free Survival; PSA-PFS = Prostate-specific antigen progression-free survival; OS = Overall Survival; Dx = age at diagnosis; E = age at the start of ENZ treatment; ST = Soft tissue metastasis.

1: PFS was defined as the interval from initiation of enzalutamide and the date of PSA, radiological or clinical progression.

Qualität der Studien:

- Also retrospective studies were included
- Qualitätsbewertung nicht im Dokument (Appendix B)

Studienergebnisse:

- **PSA-PFS:** Two assessed both treatment sequences AAP → ENZ and ENZ → AAP; it was found that sequence of AAP → ENZ showed a statistically significantly longer PSA-PFS than the observed in ENZ → AAP (pooled HR: 0,54; 95% CI: 0,36–0,82; $p < 0,05$); in both, chemotherapy-naïve and post-chemotherapy mCRPC patients. I2=0%.

- OS data was in favour of the sequence AAP→ENZ. Although a statistically significant difference was not reached (pooled HR: 0,75(95CI:0,45-1,26); I²= 0%)
- Univariate meta-analysis of PFS: the pooled median PFS from these studies for Doc→AAP→ENZ sequence, assuming fixed effects, was 2,78 month (2,59-2,96). I²=0%

Anmerkung/Fazit der Autoren

Significant clinical efficacy of AAP administered as the first-line treatment in mCRPC patients followed by enzalutamide, delaying disease progression, compared with the ENZ → AAP sequence. However, more studies and randomized trials are needed, to validate the best treatment sequencing.

Kommentare zum Review

- This work was supported by Johnson & Johnson

Wang X et al., 2021 [26].

Comparing the clinical efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Systematically reviewed the efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer in real-world practice.

Methodik

Population:

- men with histologically or cytologically proven mCRPC
- both post chemotherapy and naïve (siehe Charakteristika der Population)

Intervention:

- AA (abiraterone)

Komparator:

- EnZ (enzalutamide)

Endpunkte:

- PSA response, OS, progression-free survival (PFS), number of patients with any adverse event (AE))

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Cochrane, Embase was conducted up to 6 March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / NOS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen cohort studies involving 3469 participants were included.

Charakteristika der Population:

Table 1. The characteristics of included studies.

Author, year, reference	Study design, years, country	Patients enrolled	Median age, years (range)	Follow-up (months)	AA (N)	EnZ (N)	Treatment setting
Miyake et al. ¹²	Cohort, August 2014–December 2015, Japanese	280	76.9 (47–96)	24	113	167	Pre-chemotherapy
Norris et al. ¹³	Cohort, September 2011–November 2015, UK	198	NR	NR	98	100	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy
Salem et al. ¹⁴	Cohort, September 2011–June 2015, Canada	189	76.5	12	76	113	Pre-chemotherapy
Pilon et al. ¹⁵	Cohort, January 2005–December 2014, US	1659	NR	12	1067	592	NR
Al-Ali et al. ¹⁶	Cohort, September 2013–August 2016, Austria	334	74.4	30	195	139	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy
Thierry-Vuillemin et al. ¹⁷	Cohort, March 2016–March 2018, European	105	74.5 (53–92)	3	46	59	NR
Richter et al. ¹⁸	Cohort, NR, Czech	32	NR	6.5	9	23	Post-chemotherapy
Lista et al. ¹⁹	Cohort, January 2014–September 2015, NR	42	74.02	NR	22	20	NR
Heo et al. ²⁰	Cohort, 2013–2014, NR	54	70 (45–86)	15	25	29	Post-chemotherapy
Selvi et al. ²¹	Cohort, January 2013–June 2017, NR	74	76	12 ^a	59	15	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy
Sanchez Garcia et al. ²²	Cohort, January 2015–July 2017, Spain	48	75.8 (56–92)	NR	26	22	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy
Khalaf et al. ²³	Cohort, July 2009–September 2016, UK	210	85 (83–88)	NR	106	104	Pre-chemotherapy
Shore et al. ²⁴	Cohort, December 2015–January 2017, US	92	75	2	46	46	NR
Dearden et al. ²⁵	Cohort, 2011–2015, France, Germany, and the UK	152	NR	NR	78	74	Pre-chemotherapy and post-chemotherapy

AA: abiraterone; EnZ: enzalutamide; CRPC: castration-resistant prostate cancer; mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer; NR: not reported.^aThe study covered the period from January 2013 to June 2017 of mCRPC patients starting treatment with AA or EnZ between January 2013 and June 2016 being performed.

Qualität der Studien:

- Since there was no RCT comparing the two regimens, risk of bias was assessed using the NOS in all studies. Eight factors were used to assess study quality according to NOS. Included observational studies were of high quality, six studies missed one indicator, six studies missed two indicators. The results showed that all observational studies were of high quality.

Studienergebnisse:

- Pooled result showed that prostate-specific antigen response was higher for patients receiving enzalutamide than abiraterone (790 patients, odds ratio (OR) 0.47, 95% confidence interval (CI) 0.29–0.77, $P = 0.003$, $I^2 = 59\%$).
- Enzalutamide was significantly associated with increased adverse events rate in comparison with abiraterone (730 patients, OR 0.35, 95% CI 0.13–0.92, $P = 0.03$, $I^2 = 65\%$). Methodikernmerkung: siehe *Kommentare* mit Diskrepanz zu anderer Auswertung gleicher Autoren.
- There was no statistical difference between abiraterone and enzalutamide with respect to perceived cognitive impairments (1856 patients, OR 0.90, 95%CI 0.29–2.76, $P = 0.85$, $I^2 = 5\%$).
- Enzalutamide was significantly associated with increased fatigue risk in comparison with abiraterone (2477 patients, OR 0.46, 95%CI 0.34–0.63, $P < 0.0000$, $I^2 = 0\%$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This was the first study to directly compare the clinical efficacy and safety of AA and Enz in mCRPC patients in real-world practice. Our results demonstrated that EnZ was more efficacious than AA for patients with mCRPC, but was associated with a significantly increased risk of side effects, particularly fatigue. A prospective or RCT compared the efficacies of these agents is needed.

Kommentare zum Review

- Eine weitere Studie von Wang et al. 2020 [25] (alteres Publikationsalter) aber mit aktuellerem Suchzeitraum (bis November 2019) schließt zusätzlich eine Studie ein (Chang et al. 2019).
- Wurde in Analyse zu PSA Response und Fatigue eingeschlossen nicht aber bei AE und Cognitive Impairment.
 - Einschluss Chang Studie mit n=77 Teilnehmern
 - Für PSA Response: PSA response rate in the enzalutamide group was significantly greater than that in the abiraterone group (867 patients, risk ratio (RR) 0.69, 95% confidence interval (CI) 0.61-0.79, $p < 0.00001$, I²=29%)
 - And there was no statistical difference between two groups respect to the side effect of perceived cognitive impairments (1856 patients, RR 0.94, 95% CI 0.47-1.88, $p=0.85$, I²=15%)
 - Unstimmigkeiten:
 - Patients who received enzalutamide had the higher risk to have the feeling of fatigue compared with abiraterone group (2555 patients, RR 0.45, 95% CI 0.24-0.85, $p=0.01$, I²=92%). Methodikernummerung: es dürften mit der zusätzlicher Studie eigentlich nur 2554 patients sein.
 - Die AE rate zeigte trotz gleicher Studienlage (Chang et al. wurde in Analyse nicht berücksichtigt) in dieser Studie keinen Unterschied zwischen AA und E: There was no significant difference in the total incidence of AEs between two groups (730 patients, RR 0.42, 95% CI 0.14-1.31, $p = 0.14$, I²=84%). Hier RR und nicht OR

Zhang et al., 2021 [27].

Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Prostate Cancer Patients after Primary Local Therapy: Recurrence, Metastasis, and Survival – A Meta-Analysis

Fragestellung

The aim of the study was to perform a systematic review and meta-analysis of RCTs evaluating the adjuvant chemotherapy in high-risk prostate cancer patients after primary local therapy.

Methodik

Population:

- Prostate cancer population

Intervention:

- Adjuvant chemotherapy or docetaxel

Komparator:

- Standard of treatment

Endpunkte:

- Primary endpoint was overall survival (OS).
- Secondary endpoint was disease-free survival (DFS) and biochemical recurrence-free survival (BRFS).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Embase, and Cochrane databases was performed to identify relevant studies published in English up to March 01, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The RCT mainly used Cochrane Collaboration Network bias risk assessment criteria
- Heterogeneity was assessed using Cochran Q statistic and quantified using the I² statistic. The heterogeneity was classified as low (I² ≤ 50%) and high (I² > 50%). Subgroup analysis and sensitivity analysis are used to find the reason of high heterogeneity.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 documents were finally included in this meta-analysis.

Charakteristika der Population:

Author	Study	Publishing time	Country	Study type	Follow-up time	Control	Treatment	Primary endpoints (HR, 95% CI)	OS, number of events		PFS/DFS, number of events	
									Inter-vention	Control	Inter-vention	Control
Hussain et al. [11]	SWOG S9921	2018	America	RCT	1999–2007	RP + ATD	SOC + mitoxantrone	OS (1.06, 0.79–1.43)	91/480	85/481	*150/480	148/481
James et al. [10]	STAMPEDE	2016	America	RCT	2005–2013	RT + ATD	SOC + docetaxel	OS (1.11, 0.67–1.85)	24/168	44/130	–	–
Lin et al. [18]	#553	2019	America	RCT	2006–2011	RP + observation	SOC + docetaxel	PFS (0.80, 0.58–1.11)	11/140	17/157	#66/140	84/157
Ahlgren et al. [19]	SPCG-12	2018	Northern Europe	RCT	2005–2010	RP + observation	SOC + docetaxel	PSA PFSI	–	–	–	–
Oudard et al. [12]	–	2019	France	RCT	2003–2007	RP/RT + ATD	SOC + docetaxel	PSA PFS (0.85, 0.62–1.16)	40/125	46/125	#79/125	81/125
Rosenthal et al. [15]	RTOG 0521	2019	America	RCT	2005–2009	RT + ATD	SOC + docetaxel	OS (0.69, 0.49–0.97)	43/282	59/281	*99/282	123/281
Carles et al. [16]	–	2018	Spanish	RCT	2008–2012	RT + ATD	SOC + docetaxel	OS (0.80, 0.21–2.96)	–	–	*12/65	7/64

RCT, randomized controlled trial; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SOC, standard of care; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval. * Endpoint was DFS. * Endpoint was PFS.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahlgren, 2018	?	+	+	?	?	+	+
Carles, 2018	+	+	?	?	+	+	+
Hussain, 2018	?	?	+	+	+	+	+
James, 2016	+	+	?	+	+	+	+
Lin, 2019	+	?	+	+	+	-	+
Oudard, 2019	?	+	?	+	+	+	+
Rosenthal, 2019	+	?	+	+	+	+	?

Studienergebnisse:

Overall Survival:

- Six trials (RCTs) were selected for inclusion overall survival
- The meta-analysis did not show a significant OS benefit from adjuvant chemotherapy in patients with high-risk prostate cancer after primary local therapy (HR: 0.87; 95% CI, 0.72–1.05; $p = 0.15$). There was no significant heterogeneity between studies ($I^2 = 12\%$)
- But docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after primary local therapy was associated with a slightly OS improvement (HR: 0.79; 95% CI, 0.63–0.98; $p = 0.03$).
- For the initial treatment of chemotherapy and surgery, no significant OS benefit was observed (HR: 0.80, 95% CI, 0.61–1.06, $p = 0.11$; HR: 0.95; 95% CI, 0.73–1.24, $p = 0.72$).

DFS and Biochemical Recurrence-Free Survival:

- A total of 3 documents reported on the DFS indicator in detail.
- Adjuvant chemotherapy to high-risk prostate cancer patients after primary local therapy cannot extend the time of DFS (HR: 0.89; 95% CI, 0.75–1.06; $p = 0.18$). There was no significant heterogeneity between studies ($I^2 = 22\%$).
- Adjuvant chemotherapy to high-risk prostate cancer patients after primary local therapy extend the time of biochemical recurrence-free survival (BRFS; HR: 0.85; 95% CI, 0.68–1.06; $p = 0.16$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis shows a slightly OS benefit from docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after primary local therapy. It did not show a significant benefit in DFS and BRFS in patients with high-risk prostate cancer. Due to the limitation of original literature,

the results of meta-analysis in this study need to be further verified and improved by large sample and high-quality RCTs.

Kvorning Ternov K et al., 2021 [23].

Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim was to compare patient-reported healthrelated quality of life (HRQoL) in men treated with enzalutamide vs AAP for mCRPC.

Methodik

Population:

- Men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone.

Intervention/Komparator:

- One RCTs directly compared enzalutamide with AAP (henceforth referred to as the Phase III trial) [27].
- The other RCTs compared AAP vs. Placebo plus prednisone (COU-AA-302) [1, 20, 25, 28],
- Enzalutamide vs. placebo (PREVAIL) [2, 14, 19, 21] or
- Enzalutamide vs. bicalutamide (TERRAIN) [22, 23, 26].
- Three observational studies compared enzalutamide with AAP (the Vancouver, AQUARIUS and REAACT studies) [15, 16, 18, 24],
- One evaluated treatment with AAP only (COSMIC) → nicht in Analyse

Endpunkte:

- Patient-reported healthrelated quality of life (HRQoL) measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate total score (FACT-P).

Recherche/Suchzeitraum:

- The literature was systematically
- searched 10 June 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions for randomised clinical trials and to risk of bias in non-randomised studies of interventions criteria for non-randomised clinical trials.
- Statistical heterogeneity and inconsistency were assessed using the GRADE guidelines and the Cochrane Handbook for systematic reviews.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 publications from 8 studies fulfilled the eligibility criteria.
- four were RCTs and four were observational studies

- 4 RCTs eligible for meta-analysis

Charakteristika der Population:

- Keine Details in Tabelle 1.
- Subgruppenanalysen nach Alter

Qualität der Studien:

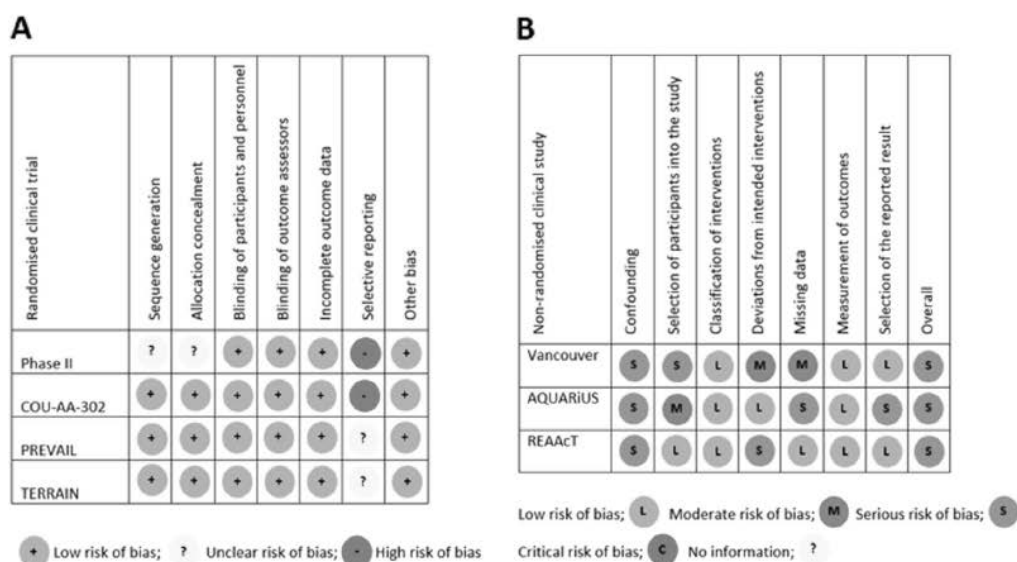


Fig. 2 Risk of bias summary. The risk of bias is assessed according to the criteria defined in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* for randomised clinical trials (A) and to risk of bias in

non-randomised studies of interventions criteria for non-randomised clinical trials (B).

- The non-randomised studies had all a serious risk of bias.

Studienergebnisse:

Direct comparison of enzalutamide and AAP

- One RCT and three non-randomised studies directly compared enzalutamide with AAP. The RCT showed better shortterm HRQoL for AAP (6.8 FACT-P-points, 95% CI 1.7; 11.8) and better long-term HRQoL for AAP in men ≥ 75 years (7.35 FACT-P-points, 95% CI 2.59; 12.11). Non-randomised clinical studies: No overall treatment difference was found in most of the HRQoL outcomes or pain outcomes.
- The results of patient-reported cognitive function and fatigue favoured AAP in REAACT and AQUARIUS. Nonetheless, the evidence of a treatment difference in fatigue is limited. First, 12% of the patients in the enzalutamide group and 0% in the AAP group received additional sipuleucel-T after study drug initiation in the REAACT study, which is associated with fatigue [31]. Second, the treatment differences in fatigue were minor at all time points (<1 point using the Brief Fatigue Inventory-Short Form fatigue interference) in the AQUARIUS study.

Indirect comparison

- The groups that received active treatment with enzalutamide or AAP had better HRQoL and less pain than the placebo groups, and the HRQoL change from baseline to week 25–28 showed improved HRQoL after AAP and unchanged or minimally worse HRQoL after enzalutamide

Short-term health-related quality of life and metaanalyses

- The meta-analyses showed mean within-subject FACT-P changes from baseline to week 12 of –1.3 points (95% confidence interval [CI] –2.7; 0.1) for enzalutamide and 4.7 points (95% CI –0.1; 9.6) for AAP.
- Heterogeneity:
 - o Enzalutamide. The heterogeneity ($I^2 = 0\%$, p value = 0.42) was low in this meta-analysis, as the included results (from PREVAIL, Phase II and TERRAIN) all showed no change or a minor reduction in HRQoL.
 - o AAP, The heterogeneity was high ($I^2 = 85\%$, p value = 0.01).

Table 4 Evidence grading of the meta-analyses.

Certainty assessment									
Meta-analysis HRQoL	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Certainty	Importance
12-week change after treatment with AAP	2	Randomised trial	Serious	Serious	Not serious	Serious	None	+ Very low	6 – important
12-week change after treatment with enzalutamide	3	Randomised trial	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	++++ High	6 – important

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, AAP seems to be associated with better short-term HRQoL than enzalutamide. This difference is not apparent at longer follow-up, but the long-term studies had serious risks of bias. Despite the limited evidence, AAP could also be associated with better HRQoL in men older than 75 years and with less symptoms of patient-reported depression, cognitive decline and fatigue than enzalutamide.

Kommentare zum Review

- Six studies were sponsored by pharmaceutical companies.
- Conflict of interest: MF is an advisor and speaker for Ferring and Astellas. PBO has been a speaker for Astellas, Ipsen and Ferring. HL is an advisor for Roche, Janssen, Astellas, Bayer and Sanofi-Aventis. OB has been speaker and moderator at non-product specific meetings arranged by AstraZeneca, Janssen, Amgen, Astellas, Ipsen and Bayer.

Lee HY et al., 2021 [16].

Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses

Fragestellung

Abiraterone and enzalutamide may increase the risk of cardiovascular events in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC).

Methodik

Population:

- patients with nonmetastatic or metastatic CRPC

Intervention:

- Abiraterone or enzalutamide

Komparator:

- placebo, prednisone, or prednisolone

Endpunkte:

- The outcome measures included the incidence of (1) any grade cardiac disorders, (2) severe grade cardiac disorders, (3) any grade hypertension, and (4) severe grade hypertension. “Cardiac disorder” and “hypertension” were defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane library (CENTRAL and CDSR) were searched.
- 1990-

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was performed using the risk of bias (ROB) assessment tool as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

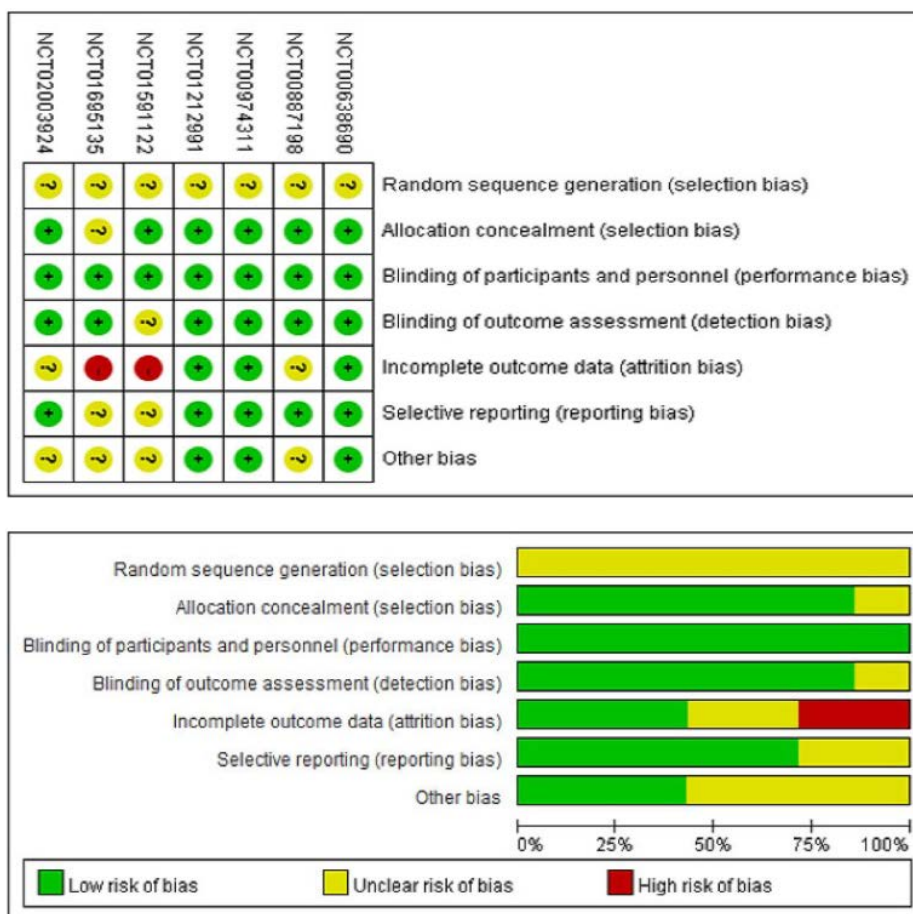
- All seven included studies were phase II or III trials that were completed between 2012 and 2015.

Charakteristika der Population:

- Six RCTs recruited patients with metastatic CRPC, but one RCT comparing between enzalutamide and placebo involved patients without metastatic disease.
- A total of 7103 patients from seven RCTs were included. Among them, 1633 were treated with abiraterone and 2601 were treated with enzalutamide; 2869 patients were treated with placebo, prednisone, or prednisolone in the control arms.

Qualität der Studien:

- Most RCTs are considered high-quality studies with low ROB.



Appendix 5. Risk of bias assessment

Studienergebnisse:

Pairwise meta-analysis:

- Cardiac disorders
 - o Abiraterone: there were increased risks of any grade cardiac disorder (RR=1.34, 95% CI=1.05–1.73, I²=26%, p=0.02) and severe grade cardiac order (RR= 1.71, 95% CI=1.16–2.53, I²=0%, p=0.007).
 - o Enzalutamide: there was no increased risk of any grade cardiac disorder (RR=1.28, 95% CI=0.82–2.01, I²=69%, p=0.27) and severe grade cardiac disorder (RR for severe events= 1.24, 95% CI=0.56–2.75, I²=69%, p=0.60).
- Hypertension
 - o Abiraterone: there were increased risks of any grade hypertension (RR = 1.46, 95% CI = 1.20–1.78, I² = 70%, p < 0.001), but not severe grade hypertension (RR = 1.29, 95% CI = 0.84–1.98, I² = 0%, p = 0.25).
 - o Enzalutamide: was associated with increased risk of both any grade hypertension (RR = 2.66, 95% CI = 1.93–3.66, I² = 35%, p < 0.001) and severe grade hypertension (RR = 2.79, 95% CI = 1.86–4.18, I² = 0%, p < 0.001).

Network meta-analysis

- Cardiac disorders
 - o When compared to the placebo group, the RR of any grade cardiac disorders was significantly higher among those who received abiraterone (RR = 1.32, 95% CrI =

1.08–1.62), but not among those who received enzalutamide (RR for any grade = 1.22, 95% CrI = 0.97–1.54)

- Hypertension
 - When compared to the placebo group, the RR of any grade hypertension was significantly higher among those who received enzalutamide (RR = 2.72, 95% CrI = 1.85–3.84), but not among those who received abiraterone (RR = 1.44, 95% CrI = 0.97–1.98). The RRs of severe grade cardiac disorders were 2.79 for enzalutamide and 1.47 for enzalutamide, but they did not reach statistical significance. Interestingly, enzalutamide had a higher risk of any grade hypertension than abiraterone (RR = 1.88, 95% CrI = 1.16–3.13); the RR of severe grade hypertension was 1.89 for enzalutamide but it did not reach statistical significance.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our pairwise and network meta-analyses showed that abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system. Abiraterone increased the risk of cardiac disorders and enzalutamide increased the risk of hypertension. We should take this into consideration when we are managing patients with CRPC.

Motlagh et al., 2021 [21].

The Risk of New Onset Dementia and/or Alzheimer Disease among Patients with Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis
Titel des Reviews

Fragestellung

“Are prostate cancer patients who receive ADT at a higher risk of dementia and/ or Alzheimer disease compared to those who do not receive ADT?”

Methodik

Population:

- prostate cancer patients who receive ADT

Intervention:

- GnRH agonist or antagonist

Komparator:

- No GnRH agonist or antagonist

Endpunkte:

- Dementia and/or AD (Alzheimer Disease) with reported estimated risk effect (hazard ratio, odds ratio, relative risk) for both patient and control groups

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed and Web of Science for studies published before January 1, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Modified Newcastle-Ottawa scale criteria were used to assess the quality of the included studies

- The group recommends the reporting of quality scoring and also subgroup or sensitivity analysis rather than quality scores as weights in the analysis.
- Heterogeneity across the studies was appraised using p values, and Q and I2 statistics.
- A sensitivity analysis was performed by excluding some studies that reported very different results than other studies to explore the heterogeneity.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies were available for the systematic review and meta-analysis.

Charakteristika der Population:

- Nicht aufgeführt

Qualität der Studien:

- In general, there was not a poor quality study, and of 14 studies 10 had good quality, while the others had fair quality.

Table 1. Newcastle-Ottawa scale for all studies in quantitative synthesis

References	Sample Size	Selection Score	Comparability Score	Outcome Score	Total Score	Agency for Healthcare Research and Quality Standards
Krasnova et al ²⁶	100,414	****	**	**	8	Good
Tully et al ²⁷	9,117	****	**	**	8	Good
Jayadevappa et al ³⁵	154,089	****	**	**	8	Good
Tae et al ²⁸	37,549	****	**	**	8	Good
Nguyen et al ²⁹	201,797	****	**	**	8	Good
Deka et al ³⁰	45,218	***	*	**	6	Fair
Baik et al ³⁶	1,238,879	****	**	**	8	Good
Khosrow-Khavar et al ³¹	30,903	****	*	**	7	Good
Jhan et al ³⁷	24,360	****	**	**	8	Good
Kao et al ³²	1,314	***	*	**	6	Fair
Nead et al ³³	9,272	****	**	**	8	Good
Chung et al ²⁵	1,335,5340	***	*	**	6	Fair
Nead et al ³⁸	16,888	****	**	**	8	Good
Capitanio et al ³⁴	7,081	***	*	**	6	Fair

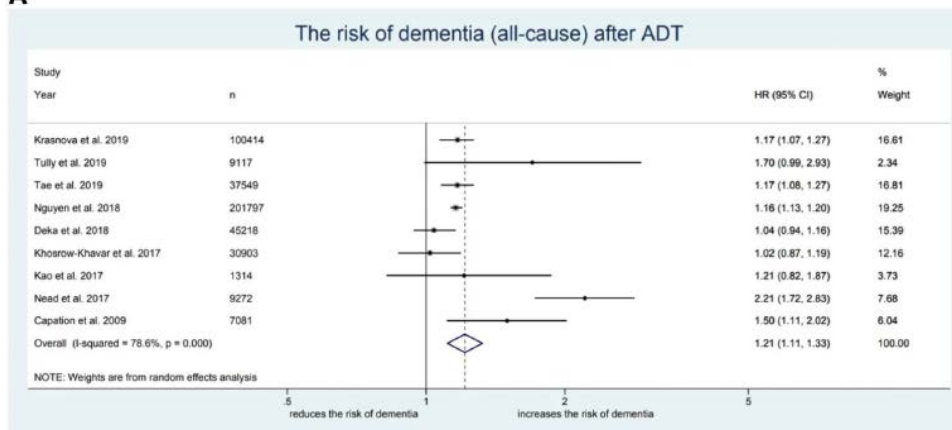
According to Newcastle-Ottawa scale, stars were awarded for each quality item such that highest quality studies were awarded up to 9 stars.

O

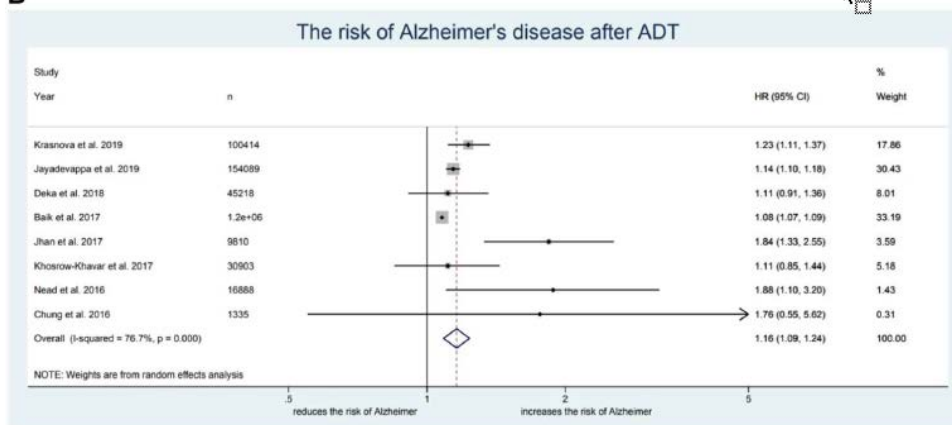
Studienergebnisse:

- The risk of new onset dementia (all cause) and Alzheimer disease was higher in patients with prostate cancer who received androgen deprivation therapy compared to those who did not (HR 1.21, 95% CI 1.11-1.33 and HR 1.16, 95% CI 1.09-1.24). The risk of dementia (all cause) was higher in patients with prostate cancer who received androgen deprivation therapy for more than 12 months (HR 1.36, 95% CI 1.07-1.72); however, for those who had less than 12 months of androgen deprivation therapy exposure the difference was not statistically significant 1.06 (95% CI 0.77-1.28).

A



B



Anmerkung/Fazit der Autoren

Men who receive androgen deprivation therapy for prostate cancer have an increased risk of dementia and/or Alzheimer disease compared to men who do not receive androgen deprivation therapy; this was more pronounced when androgen deprivation therapy was given longer than 12 months.

Kommentare zum Review

- Keine weitere Information über die Population
- Qualitätsanalyse führte nicht zu Gewichtung der Studien in der Analyse
- Kein Conflict of Interest statement

Tan G et al., 2020 [22].

The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials

Fragestellung

The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of abiraterone acetate in high-risk prostate cancer patients, including metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).

Methodik

Population:

- High-risk prostate cancer patients (including castrationresistant and castration-sensitive)

Intervention:

- Abiraterone acetate

Komparator:

- Control arm as comparison

Endpunkte:

- overall survival (OS), the time to prostate-specific antigen (PSA) progression, and progression-free survival (PFS) (according to radiographic evidence) was expressed as a hazard ratio (HR), while PSA response rate and relative adverse events were expressed as risk ratios (RR)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane library
- To September 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- To assess the quality of included studies, we used the Jadad 5-item scale, the score of which ranged from 0 to 5, taking into account randomization, double-blinding, withdrawals, and dropouts.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of seven studies were included in the metaanalysis. Fizazi (2017) and Fizazi (2019) belonged to the same RCT. However, they had different endpoints.
- Of the 7 studies, all except James (2017), were randomized, double-blind clinical trials.

Charakteristika der Population:

- 3,190 cases were treated with AAP or AAP combined with ADT, and 2,711 controls were treated with placebo plus prednisone or ADT alone.
- Four studies (11,15-17) enrolled 2,810 patients with mCRPC, while the other 3 studies (12-14) enrolled 3,116 patients with mCSPC.

Table 1 Studies characteristic

Trials	Treatment arms	Cases	Endpoints (eligible for this meta-analysis)	Setting	Jadad Score
de Bono (2011)	Abiraterone plus prednisone	797	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression, progression-free survival according to radiographic evidence, PSA response rate ($\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	398			
Ryan (2012)	Abiraterone plus prednisone	546	Primary: progression-free survival according to radiographic evidence, and overall survival Secondary: time to PSA progression, PSA response rate ($\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	542			
Sun (2016)	Abiraterone plus prednisone	143	Primary: time to PSA progression Secondary: overall survival, PSA response rate ($\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline)	Pre-chemotherapy	5
	Placebo plus prednisone	71			
Ye (2017)	Abiraterone plus prednisone	157	Primary: time to PSA progression Secondary: PSA response rate (calculated for RR, which is not available for this meta-analysis)	Non-pre-chemotherapy	4
	Placebo plus prednisone	156			
James (2017)	Abiraterone plus prednisone with ADT	960	Primary: overall survival (extracted from metastatic subgroup)	Non-pre-chemotherapy	4
	ADT alone	957			
Fizazi (2017)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Exploratory endpoint: PSA response rate ($\geq 50\%$ decline in PSA level from baseline), progression-free survival according to radiographic evidence	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			
Fizazi (2019)	Abiraterone acetate and prednisone plus ADT	597	Primary: overall survival Secondary: time to PSA progression	Non-pre-chemotherapy	5
	Placebos plus ADT	602			

PSA, prostate-specific antigen; ADT, androgen deprivation therapy.

Qualität der Studien:

- 2 Studien Jadad Score: 4 und 5 Studien Jadad Score: 5 (siehe Abbildung unter Charakteristika der Population)

Studienergebnisse:

- OS: abiraterone acetate showed significant improvement of OS in high-risk prostate cancer patients (HR 0.66, 95% CI, 0.61–0.73, $P < 0.001$; $I^2 = 0\%$), but no significant heterogeneity was found between mCRPC and mCSPC ($I^2 = 0\%$, $P = 0.44$) by the subgroup analysis.
- The time to PSA progression: abiraterone acetate showed significant improvement in the time to PSA progression in high-risk prostate cancer patients (HR 0.45, 95% CI, 0.34–0.59, $P < 0.00001$; $I^2 = 86\%$), while a significant heterogeneity was found between mCRPC and mCSPC ($I^2 = 96.3\%$, $P < 0.001$) by the subgroup analysis.
- PFS according to radiographic evidence: abiraterone acetate showed significant improvement of PFS in high-risk prostate cancer patients (HR 0.55, 95% CI, 0.45–0.68, $P < 0.00001$; $I^2 = 81\%$), while a significant heterogeneity was found between mCRPC and mCSPC ($I^2 = 63.1\%$, $P = 0.10$, Figure 4) by the subgroup analysis.
- PSA response rate: abiraterone acetate showed significant improvement of PSA response rate in high-risk prostate cancer patients (RR 2.49, 95% CI, 1.47–4.22, $P = 0.0007$; $I^2 = 87\%$), while a significant heterogeneity had been found between mCRPC and mCSPC ($I^2 = 95.1\%$, $P < 0.00001$) in subgroup analysis.
- Adverse events:
 - adverse events included asthenia, fatigue, back pain, constipation, arthralgia, bone pain, hypokalemia, cardiac disorder, and hypertension.

- o The pooled analysis reported that abiraterone acetate showed a higher incidence of some adverse events in high-risk prostate cancer patients, including hypokalemia (RR 2.47, 95% CI, 1.39–4.39, $P=0.002$; $I^2=86\%$), hypertension (RR 1.57, 95% CI, 1.37–1.79, $P<0.00001$; $I^2=24\%$), cardiac disorder (RR 1.48, 95% CI, 1.03–2.13, $P=0.04$; $I^2=75\%$) and arthralgia (RR 1.19, 95% CI, 1.05–1.35, $P=0.007$; $I^2=0\%$), but not for asthenia, fatigue, constipation, back pain, and bone pain.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In our study, we observed the potential increase in the incidence of adverse events with the use of abiraterone acetate, mainly grade 1–2 adverse events. However, these adverse events have limited impact on the drug withdrawal rate and dose reduction rate. The mechanism of these adverse events may be related to the blockade of CYP17. The pooled analysis revealed that the incidence of arthralgia (RR 1.19), hypokalemia (RR 2.47), cardiac disorder (RR 1.48), and hypertension (RR 1.57) in the abiraterone acetate group was moderately higher than the control group. At the same time, no statistical difference was found for the other adverse events. Hypokalemia was found to be more likely to occur than the other adverse events. In line with previously published studies (19,24), our study showed that cardiac disorders and hypertension should be paid more attention to follow-up.

Kommentare zum Review

- In the studies included, the primary endpoints were not entirely consistent. James (2017) enrolled patients with nonmetastatic prostate cancer, while the other studies only permitted metastatic prostate cancer patients.

Kretschmer A et al., 2020 [14].

Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review

Fragestellung

To systematically review contemporary data regarding HRQOL outcomes in patients with advanced PCa.

Methodik

Population:

- Patients with advanced PCa, defined as mHNPC, nmCRPC, and mCRPC.
- Nine studies focused on patients with metastatic castration-resistant PCa. Hereby, beneficial HRQOL outcomes were described for enzalutamide, abiraterone acetate, and radium-223.

Intervention/Komparator:

Study	Intervention
Harland et al (2013) [24] (COU-AA-301)	ABI + ADT vs PBO + ADT
Basch et al (2013) [25] (COU-AA-302)	ABI + ADT vs PBO + ADT
Fizazi et al (2014) [26] (AFFIRM)	ENZA vs PBO
Nilsson (2015) [29] (ALSYMPCA)	RA223 vs PBO
Devlin et al (2017) [28] (PREVAIL)	ENZA vs PBO
Unger et al (2017) [30] (SWOG S0421)	DOC + ATR vs DOC + PBO
Eisenberger et al (2017) [32] (PROSELICA)	CAB20 vs CAB25
Oudard et al (2017) [33] FIRSTANA	CAB20 vs CAB25 vs DOC
Thiery-Vuillemin et al (2019) [34] (AQUARIUS)	ABI + ADT vs ENZA + ADT

Endpunkte:

- Health-related Quality of Life (HRQOL)
- Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) questionnaire was used, the European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D) questionnaire, the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQC30).

Study	Tool
Harland et al (2013) [24] (COU-AA-301)	FACT-P
Basch et al (2013) [25] (COU-AA-302)	FACT-P
Fizazi et al (2014) [26] (AFFIRM)	FACT-P
Nilsson (2015) [29] (ALSYMPCA)	FACT-P EQ-5D (-5 L)
Devlin et al (2017) [28] (PREVAIL)	EQ-5D (-3 L)
Unger et al (2017) [30] (SWOG S0421)	FACT-P QLQ-C30 (GLH)
Eisenberger et al (2017) [32] (PROSELICA)	FACT-P
Oudard et al (2017) [33] FIRSTANA	FACT-P
Thiery-Vuillemin et al (2019) [34] (AQUARIUS)	QLQ-C30

Recherche/Suchzeitraum:

- We performed a systematic review of the literature up to March 2019, starting from January 2011, using the PubMed, Web of Sciences, and Embase databases according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) guidelines.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Studies had to be at least phase II, enroll a minimum of 100 patients, and focus on advanced PCa only.
- Identified articles were assessed for the risk of bias following current European Association of Urology instructions [10]. A summary of risk of bias assessments is provided in Fig 2
- Mostly phase III trials with a low risk of bias
- Keine Metaanalyse und keine Angaben zur Heterogenität der Studien.

Fig. 2 – Risk of bias assessment following current EAU recommendations. EAU = European Association of Urology.

Chi et al	+	+	+	+	+	+	+
Sweeney et al	+	?	-	-	+	+	?
Hussain et al	+	+	-	-	+	+	?
Tombalet al	+	+	+	+	+	+	?
Saad et al	+	+	+	+	+	+	?
Devlin et al	+	+	+	+	+	+	+
Fizazi et al	+	+	+	+	+	+	+
Unger et al	+	?	+	+	+	+	?
Nilsson et al	+	?	+	+	+	+	+
Eisenberger et al	+	+	-	-	+	?	?
Oudard et al	+	+	-	-	+	?	?
Thiery-Vuillemin et al	-	-	-	-	+	?	?
Harland et al	+	?	+	+	+	?	+
Basch et al	+	?	+	+	+	+	+

Random sequence generation
Allocation concealment
Blinding of participants and personnel
Blinding of outcome assessment
Incomplete outcome data
Selective reporting
Other bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies evaluating HRQOL in 12.661 patients were included in the evidence synthesis
- 9 studies focused on patients with metastatic castration-resistant PCa
- 5 Studies prechemotherapy setting mit Metastasen und AM, die im AWG zugelassen sind

Charakteristika der Population:

- patients with metastatic castration-resistant PCa.

Studienergebnisse:

3.5. Metastatic castration-resistant prostate cancer

- Several studies have reported HRQOL outcomes in mCRPC patients. The main features of each study included in the systematic review are summarized chronologically in Table 3.

Table 3-Main features of studies adressing patients with metastatic castration-resistant cancer.

Table 3 – Main features of studies addressing patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.

Study	Intervention	Phase	n	Follow-up	Tool	HRQOL baseline	Main findings
Harland et al (2013) [24] (COU-AA-301)	ABI + ADT vs PBO + ADT	III	1395	Median 20.2 mo	FACT-P	NR	Significant improvements in FACT-P total scores in 48% (ABI) vs 32% (PBO), $p < 0.0001$; median time to deterioration in Fact-P total score 59.9 wk (ABI) vs 36.1 wk (PBO), $p < 0.0001$
Basch et al (2013) [25] (COU-AA-302)	ABI + ADT vs PBO + ADT	III	1088	Median 22.2 mo	FACT-P	FACT-P (total): ABI: 122 PBO: 123	Median time to deterioration in FACT-P total scores: 12.7 mo (ABI) vs 8.3 mo (PBO), $p = 0.003$; median time to deterioration in FACT prostate cancer subscale: 11.1 mo (ABI) vs 5.8 (PBO), $p < 0.0001$
Fizazi et al (2014) [26] (AFFIRM)	ENZA vs PBO	III	938	Up to 25 wk	FACT-P	FACT-P (total): ENZA: 109 PBO: 111	Net differences in FACT-P total scores: -1.5 (ENZA) vs -13.7 (PBO), $p < 0.001$; ENZA favored in all subscales at week 25
Niksson (2015) [29] (ALSYMPCA)	RA223 vs PBO	III	921	Up to 44 wk	FACT-P EQ-5D (-3 L)	FACT-P (total): RA223: 104 PBO: 104 EQ-5D (utility): RA223: 0.66 PBO: 0.66	Net differences in FACT-P total scores: -4.8 (RA223) vs -8.7 (PBO), $p = 0.004$; 24.6% (RA223) vs 16.1% (PBO) with meaningful improvement in FACT-P total score, $p = 0.020$; net differences in EQ-5D utility scores: -0.30 (RA223) vs -0.16 (PBO), $p = 0.002$; 29.2% (RA223) vs 18.5% (PBO) with meaningful improvement in EQ-5D utility score, $p = 0.004$
Devlin et al (2017) [28] (PREVAIL)	ENZA vs PBO	III	1717	Up to 61 wk	EQ-5D (-3 L)	EQ-5D (VAS): ENZA: 77 PBO: 76	Net differences in EQ-5D VAS scores: -1.3 (ENZA) vs -4.4 (PBO), $p < 0.0001$; ENZA favored in pain/discomfort subscale up to week 37
Unger et al (2017) [30] (SWOG S0421)	DOC + ATR vs DOC + PBO	III	978	Up to 37 wk	FACT-P QLQ-C30 (GLH)	FACT-P (total): DOC + ATR: 107 DOC + PBO: 107 QLQ-C30 GLH: DOC + ATR: 64 DOC + PBO: 64	No statistically significant differences in QLQ-C30 and FACT-P total score; improved functional status for DOC + ATR ($p = 0.02$)
Eisenberger et al (2017) [32] (PROSELICA)	CAB20 vs CAB25	III	1200	NR	FACT-P	NR	No significant differences in time to deterioration for all FACT-P subscales
Dudard et al (2017) [33] (FIRSTANA)	CAB20 vs CAB25 vs DOC	III	1168	NR	FACT-P	NR	Longer median time to deterioration in physical well-being for CAB20 vs DOC (14.9 vs 11.3 mo; HR 0.76, 95% CI 0.61–0.94, $p = 0.013$); no differences in remaining subscales
Thiery-Vuillemin et al (2019) [34] (AQUARIUS)	ABI + ADT vs ENZA + ADT	IV	105	12 wk	QLQ-C30	NR	Net differences in QLQ-C30 GLH scores between ABI and ENZA after 3 mo: 7.05, $p = 0.224$, favors ABI over ENZA; clinically meaningful deterioration of cognitive functioning in 8.0% (ABI) vs ENZA (37.8%), $p = 0.022$

ABI = abiraterone acetate; ADT = androgen deprivation therapy; ATR = atrasentan; CAB20 = cabazitaxel 20 mg/m²; CAB25 = cabazitaxel 25 mg/m²; CI = confidence interval; DOC = docetaxel; ENZA = enzalutamide; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; GLH = global health status; HR = hazard ratio; HRQOL = health-related quality of life; NR = not reported; PBO = placebo; QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; RA223 = radium-223; VAS = visual analog scale.

- Harland et al [24] analyzed HRQOL outcomes of 1395 patients using the FACT-P questionnaire. The authors found significant improvements in FACT-P total scores in 48% of patients receiving abiraterone acetate in combination with 10 mg prednisone daily versus 32% receiving placebo ($p < 0.0001$). In addition, the median time to deterioration in Fact-P total score was 59.9 wk for the abiraterone subgroup compared with 36.1 wk for the placebo subgroup ($p < 0.0001$). No baseline values of FACT-P total scores were reported. As shown in Fig. 2, the risk of bias was generally low
- [...]. Regarding the effect of abiraterone acetate in chemo-therapy-naïve patients, Basch et al [25] reported HRQOL outcomes of 1088 patients. General HRQOL was assessed using the FACT-P questionnaire, and baseline FACT-P total scores were reported. The median time to deterioration in FACT-P total scores was 12.7 mo for the abiraterone sub-group versus 8.3 mo for the placebo subgroup ($p = 0.003$). The median time to deterioration in FACT PCa subscale was 11.1 versus 5.8 mo ($p < 0.0001$) [25]. The risk of bias was mostly low (Fig. 2)[...]
- The PREVAIL trial included 1717 patients with chemo-therapy-naïve mCRPC who were randomized to receive either enzalutamide 160 mg/d or placebo. HRQOL was assessed with the EQ-5D (-3L) questionnaire, and completion rates exceeded 90% at all time points. The authors found a significantly smaller decline in general HRQOL based on the EQ-5D visual analog scale (-1.3 [enzalutamide] vs -4.4 [placebo], $p < 0.0001$) in favor of enzalutamide. Similarly, numerous subscales at various time points favored enzalutamide [28]. As shown in Fig. 2, both AFFIRM and PREVAIL have a low risk of bias.
- In the FIRSTANA trial, 1168 patients with chemotherapy- naïve mCRPC were randomized into one of the three following arms: cabazitaxel 20 mg/m², cabazitaxel 25 mg/m², or docetaxel 75 mg/m² [33]. Using the FACT-P questionnaire, the authors found a longer median time to deterioration in physical well-being for cabazitaxel 20 mg/m² vs docetaxel 75 mg/m² (14.9 vs 11.3 mo, HR 0.76, 95% CI 0.61–0.94, $p = 0.013$) with no meaningful differences in the remaining subscales [33]. Analogous to PROSELICA, no baseline FACT-P values were reported and risk of bias assessment showed mixed results (Fig. 2).
- In the observational phase IV AQUARIUS study, HRQOL outcomes of 105 patients with mCRPC receiving either enzalutamide 160 mg/d or abiraterone acetate 1000 mg/d (in combination with 5 mg prednisone daily) in routine clinical practice were recently reported [34]. General HRQOL was assessed using the QLQ-C30 questionnaire. With

respect to the QLQ-C30 global health status, the authors found a net difference of 7.05 points favoring the abiraterone over the enzalutamide subgroup. Notably, a clinically meaningful deterioration of cognitive functioning was seen in 8.0% in the abiraterone subgroup compared with 37.8% in the enzalutamide subgroup (p = 0.022). No baseline global health status scores were reported and, due to the open-label nonrandomized observational study design, risk of bias assessment showed mostly a high risk of bias (Fig. 2).

Anmerkung/Fazit der Autoren

- In the current systematic review, over 800 articles were screened and 14 articles were included in the quantitative analysis. Based on mostly phase III trials with a low risk of bias, beneficial effects on HRQOL outcomes have been described for abiraterone acetate, enzalutamide, and radium-223 in the mCRPC setting. Efforts should be undertaken to optimize comparability between HRQOL outcomes based on different validated questionnaires as well as integration of supportive care regimens.
- Limitations include hampered comparability between different validated questionnaires, lack of baseline values, and unclear impact of supportive care on HRQOL outcomes.

Referenzen:

- [10] Knoll T, Omar MI, MacLennan S, et al. Key steps in conducting systematic reviews for underpinning clinical practice guidelines methodology of the European Association of Urology. Eur Urol 2018;73:290–300.
- [24] Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. Eur J Cancer 2013;49:3648–57.
- [25] Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1193–9.
- [28] Devlin N, Herdman M, Pavesi M, et al. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. Health Qual Life Outcomes 2017;15:130.
- [33] Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial—FIRSTANA. J Clin Oncol 2017;35:3189–97.
- [34] Thiery-Vuillemin A, Poulsen MH, Lagneau E, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide on fatigue and cognition in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: initial results from the observational AQUARIUS study. ESMO Open 2018;3:e000397.

Leal F et al., 2019 [15]

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC)

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

Table 1: Chemotherapy regimens in RCTs

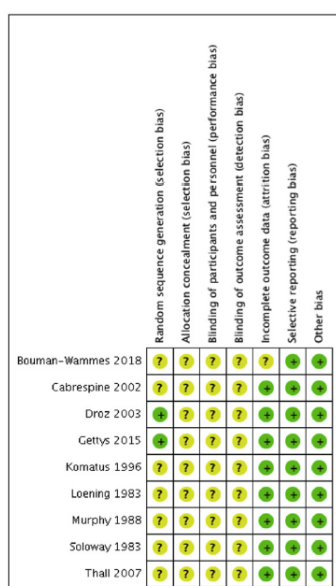
Study	Year	Platinum Arm	Control Arm (If Any)	Platinum Dose and Schedule	Taxane Dose and Schedule (If Any)
Bouman-Wammes ⁷⁷	2017	Docetaxel + carboplatin	Docetaxel + prednisone	AUC 4 q21d	75 mg/m ² q21d alone; 60 mg/m ² q21d combined with carboplatin
Droz ⁶¹	2003	Treatment 1: Oxaliplatin Treatment 2: Oxaliplatin + 5-FU	None	130 mg/m ² q21d	NA
Komatus ⁶⁸	1996	Cisplatin + methotrexate	Endocrine therapy alone	70 mg/m ² q21d	NA
Thall ⁴⁹	2007	Carboplatin + paclitaxel + estramustine	Control 1: cyclophosphamide + vincristine + dexamethasone; Control 2: paclitaxel + estramustine + etoposide Control 3: doxorubicin + ketoconazole + vinblastine + estramustine	AUC 2 weekly	80 mg/m ² weekly
Corn ¹⁶	2015	Cabazitaxel + carboplatin	cabazitaxel	AUC 4 q21d	25 mg/m ² q21d

Soloway ³⁵	1983	Treatment 1: Cisplatin + estramustine Treatment 2: Cisplatin	Estramustine	Not clear	NA
Loening ³⁴	1983	Cisplatin	Control 1: Estramustine Control 2: Methotrexate	60 mg/m ² D1, D4, D21, D24 then q28d	NA
Murphy ³⁷	1988	Cisplatin + 5-FU + cyclophosphamide	Control 1: methotrexate Control 2: doxorubicin + cyclophosphamide	50 mg/m ² q21d	NA
Cabrespine ⁵⁴	2006	Carboplatin + paclitaxel	Mitoxantrone	AUC 5 q21d	175 mg/m ² q21d

Qualität der Studien:

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

A



B

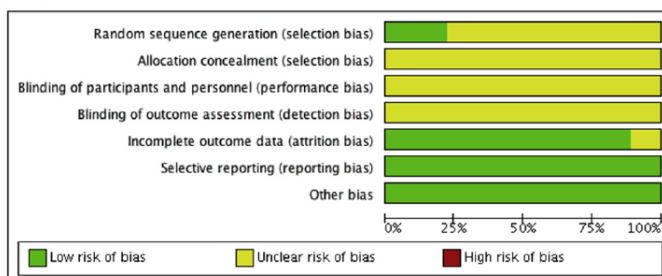


Figure 1: Risk of Bias. Risk of Bias (A) Within Randomized Studies, (B) Across Randomized Studies

Studienergebnisse:

Clinical Overall Response Rate (cORR)

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

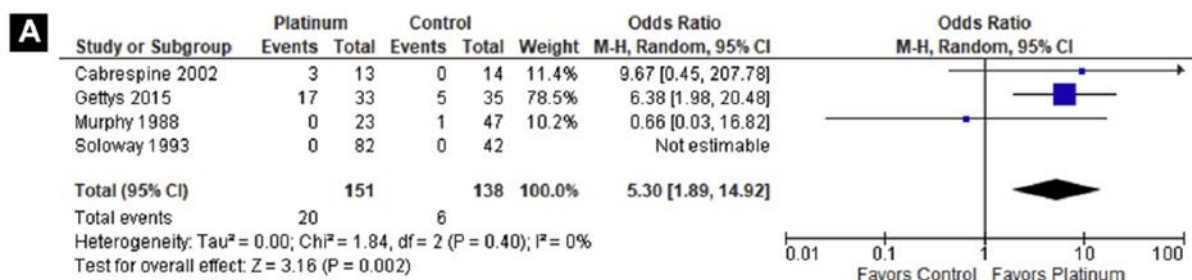


Figure 2A: Random-effect-model Meta-analysis of Platinum-containing Therapy Versus Other Nonplatinum Chemotherapy

Prostate-Specific Antigen Overall Response Rate (sORR):

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

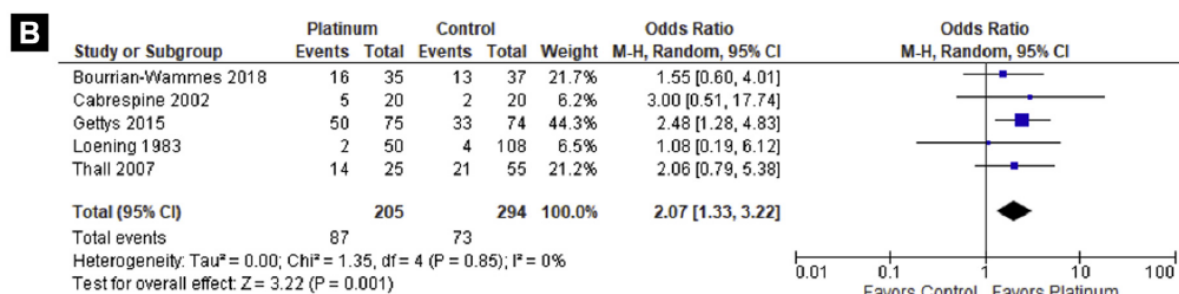


Figure 2B: Random-effect-model Meta-analysis of Platinum-Based Chemotherapy Versus Other Nonplatinum Chemotherapy

Progression-Free Survival (PFS):

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

Overall Survival (OS):

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

Toxicity:

- All 53 studies reported some information on toxicity, but which toxicities were assessed was highly variable. Use of the World Health Organization grading system was not consistent for some trials. In general, toxicities were within expected parameters.
- In studies testing cisplatin-containing regimens, nausea and vomiting were the most frequently reported toxicities. Grade ≥ 3 nausea and vomiting occurred in 2% to 20% of

patients treated with cisplatin. Older trials tended to report higher rates. Nephrotoxicity and ototoxicity were reported but infrequent.

- Anemia and thrombocytopenia were the most commonly reported toxicities for studies that used carboplatin. Grade 3/4 hematologic toxicity occurred in up to 36% of patients treated with combination chemotherapy including carboplatin. Severe nephrotoxicity, nausea, and vomiting were rare.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Referenzen:

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

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie , 2021 [18] und Leitlinienreport [17].

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 6.0 Mai 2021: AWMF
Registernummer: 043/022OL

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Die Leitlinie (Version 6.0 Mai 2021) ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (11.05.2024). Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 3-jährlichen Abstand.

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die Version 6.0 der Leitlinie erfolgten systematische Literaturrecherchen zu insgesamt 16 Fragestellungen nach aggregierter Evidenz sowie randomisierten, kontrollierten Studien, teilweise in Form von Update-Recherchen. Die Recherchen wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Ergänzend erfolgte eine systematische freie Suche in den Referenzlisten der ermittelten Studien. (Methodikernummer: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben; häufig: 18.09.2020)
- Recherche zur 4. Aktualisierung 2018: Zu allen Fragestellungen erfolgte eine spezifische systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und den Datenbanken der Cochrane Library (Methodikernummer: unterschiedliche Suchzeiträume jeweils angegeben). Es wurden außerdem Studien berücksichtigt, die in Referenzlisten bekannter Studien oder durch Hinweise aus der Leitliniengruppe identifiziert wurden.

LoE

- Die Klassifikation der Evidenz erfolgte nach den Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Schema der Evidenzklassifikation| des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

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

GoR

- Die Empfehlungsstärken drücken aus, wie sicher sich die Leitliniengruppe ist, dass der größte Teil der beschriebenen Patienten von einer Intervention profitiert. Dies richtet sich nach:
 - o der Aussagekraft der Evidenz, beurteilt an Hand von: Studienqualität bzw. Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Studienergebnisse, Übertragbarkeit, ggf. Kenntnis/Wahrscheinlichkeit von nicht veröffentlichten Studien zum selben Thema;
 - o dem Nutzen-Schaden-Verhältnis;
 - o alternativen Handlungsoptionen;
 - o den Behandlungszielen und Präferenzen;
 - o der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag, in verschiedenen Versorgungssettings/Sektoren;
 - o ethische, rechtliche sowie sonstigen Erwägungen

Tabelle 3 Einstufung der Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
O	Empfehlung offen	kann

- Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

Empfehlungen

Kapitel 7: Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

7.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
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 %	

7.28	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden: • Symptomatik • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
7.29	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence 4	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zu Statement 7.29:

Chemotherapie ist eine Therapie mit relativ geringer therapeutischer Breite. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist auch bei standarddosierter Therapie die Regel und nicht die Ausnahme. Die Toxizität systemischer Therapie wird mittels Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) klassifiziert [<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>]. Neben dieser objektiven Toxizität spielt die subjektive Belastung des Patienten eine wesentliche Rolle. Beide sind im Rahmen von Therapieentscheidungen (Fortsetzung der Therapie, Dosismodifikation und Therapieabbruch) strukturiert zu erfassen und zu gewichten. Therapeutische Belastungen werden eher in Kauf genommen, wenn die (vermeintlichen) Vorteile durch eine Therapie groß sind. Der Abbruch einer Therapie, eine hohe Rate an Toxizität und Dosismodifikationen sind daher Hinweise auf geringe Behandlungsfähigkeit.

7.4.2. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

7.4.2.1. Asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

7.34	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Docetaxel • Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.36 und 7.37.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [835-838]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.34 und 7.35:

Zur Therapie von Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung liegen Daten randomisierter Studien zu Formen der Antihormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid, sowie der Chemotherapie mit Docetaxel vor. Die in der Leitlinie ab 2014 gelistete Immuntherapie mit Sipuleucel-T ist seit Mitte 2015 nicht mehr in Europa verfügbar. Abirateron und Enzalutamid wurden gegen Placebo, Docetaxel gegen Mitoxantron getestet. Abirateron wird standardmäßig in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegeben. Die Empfehlungen für diese Patientenpopulation beruhen auf den Einschlusskriterien für Therapie mit Docetaxel [835,837], Abirateron [836] und Enzalutamid [838] bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium. [...] Ob eine Chemotherapie mit Docetaxel schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression zu beginnen ist, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. In der Subgruppenanalyse von TAX-327 [837,840] wurde auch bei Patienten ohne Schmerzsymptomatik, bei Patienten ohne viszerale Metastasierung und bei Patienten mit minimal symptomatischer Erkrankung eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Mitoxantron erzielt. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie bei asymptomatischen Patienten versus späterer Therapie bei symptomatischen Patienten gibt es bisher nicht.

7.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder • Enzalutamid angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [836,838]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.37	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [835,837]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

Zu Empfehlung 7.36:

Abirateron: [...] Die COU-AA-302 Studie (n = 1088) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (medianes Gesamtüberleben: 34,7 vs. 30,3 Monate, HR: 0,81, 95 % KI: 0,70-0,93, p = 0,0033) [841]. Das vordefinierte Signifikanzniveau (0,001) wurde in dieser Studie nicht erreicht. Da bei Progredienz der Erkrankung ein Crossover vom Placebo- zum Abirateron-Arm erlaubt war, ist die Aussagefähigkeit des Endpunktes Überlebenszeit eingeschränkt. [...] Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). Patienten mit viszerale Metastasen wurden nicht in die Studie eingeschlossen.[...] Abirateron ist in Kombination mit Prednison/Prednisolon zugelassen 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 [842].

Enzalutamid: [...] Die Zulassungsstudie PREVAIL umfasste 1.717 Chemotherapie-naive Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen. Im Gegensatz zur COU-AA302-Studie mit Abirateron war der Einschluss von Patienten mit einer viszerale Metastasierung in der PREVAIL-Studie erlaubt. Bei Studienbeginn wiesen 11,2 % der Patienten im Enzalutamid- und 12,5% der Patienten im Placebo-Arm eine viszerale Metastasierung mit pulmonalen und/oder hepatischen Metastasen auf [843]. Sowohl in der Interimanalyse [838] als auch in der Langzeitanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil für Enzalutamid gegenüber Placebo

[844] (medianes Gesamtüberleben: 35,3 vs. 31,3 Monate, HR: 0,77, 95 % KI: 0,67-0,87, $p=0,0002$). Das als koprimärer Endpunkt definierte radiologisch progressionsfreie Überleben wurde lag unter Enzalutamid bei 20 Monaten vs. 5,4 Monaten im Kontrollarm (HR 0,32; $p<0,00001$) [844]....

Unsicherheit herrscht derzeit noch zur Sequenztherapie [847,848]. Überlegungen und Empfehlungen sind in Kapitel 7.4.2.3 zusammengefasst.

Zu Empfehlung 7.37:

Die TAX-327 Studie ($n=1.006$, Karnofsky-performance status ≥ 60 %) zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (Spanne null bis sieben Monate) bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron; Randomisierung 1:1:1) für die Gesamtgruppe [835,837].... Die zurückhaltende Empfehlung für den Einsatz von Docetaxel berücksichtigt die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen unter Docetaxel.

7.4.2.2. Symptomatische Patienten

7.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.39 , 7.40 , 7.41 .	
Level of Evidence 1+	Literatur: [837,836,835,851].	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.39	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [837,835]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu Empfehlung 7.38:

[...] Ein guter Allgemeinzustand wird von der Leitliniengruppe definiert als ECOG < 2 oder Karnofsky-Index ≥ 70 %. Die Beschreibung der lokalen Therapieverfahren bei Knochenmetastasen finden sich im Kapitel 7.6 „Therapie von Knochenmetastasen“. In den Studien, die die weiteren Therapieoptionen untersuchen, wurden unterschiedliche Einschlusskriterien verwendet, daher sind die Ergebnisse nur schwer vergleichbar. Vergleichende Studien oder Studien zu Kombinationen der Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

Patienten mit Z. n. initialer Hormon-Chemotherapie oder intensivierter Hormontherapie mit Abirateron (+ Prednison oder Prednisolon) oder Apalutamid (ggf. noch Enza in

Abhängigkeit des Zulassungsstatus) stellen in diesem Zusammenhang eine Gruppe dar, für die formal keine Datenlage im Rahmen von Studien existiert, da dieser Therapieansatz zum Zeitpunkt der Rekrutierung dieser Studien noch nicht existierte. Dennoch wird hier ein Analogieschluss von der Leitliniengruppe favorisiert.

Zu Empfehlung 7.39:

Die Studienlage zu Docetaxel bei Patienten ohne Vorthherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

7.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) · Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder · Enzalutamid 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: [836,838]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu Empfehlung 7.40:

Die Studienlage zu Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) und Enzalutamid bei Patienten ohne Vorthherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zur Empfehlung 7.36 dargestellt. Beide Wirkstoffe sind nur für die Anwendung bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten zugelassen [842,846]. Mild symptomatisch bzw. asymptomatisch wurde in den Zulassungsstudien definiert als ein BPI-SF von < 3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden.

7.41	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
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 %	

7.42	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky-Index $<$ 70) kann zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [835,837,836,838]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu

Empfehlung 7.41 und 7.42:

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky-Index $<$ 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Docetaxel (Karnofsky-Index $\geq$ 60 %), Enzalutamid (ECOG: 0-1) waren keine oder nur wenige Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. [...]

Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden. Die Studienlage zu Docetaxel als Erstlinientherapie ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

7.4.2.3. Therapiesequenz nach Vorthherapie mit mindestens einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent)

7.43	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [852]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu Empfehlung 7.43:

Hierbei sind insbesondere auch die Ergebnisse der Studien zum Wechsel des Wirkprinzips (Mode of Action) mit Einsatz von Cabazitaxel [852] oder von Olaparib [853,854] nach Vorthherapie mit einem der neueren Androgenrezeptor-gerichteten Therapien zu berücksichtigen. Ein Wechsel des Therapieprinzips wird auch durch molekularbiologische Untersuchungen zu Resistenzmechanismen gegen eine gegen den Androgen-Rezeptor

gerichtete Therapie gestützt [855,856], so dass Empfehlung 7.45 allgemein als Expertenkonsens formuliert wurde.

7.44	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zu Empfehlung 7.44:

Grundlage für die Empfehlung einer Testung auf BRCA1/2-Mutationen ist PROfound, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Olaparib versus Placebo bei Patienten mit Nachweis eines DNA-Reparaturmechanismusdefekts in den homologen Rekombinations-Reparaturgenen [853,853]. Da eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Olaparib in der PROFOUND-Studie nur bei Patienten mit BRCA1/2 Mutationen nachgewiesen wurde, wurde eine Testung auf die anderen genetischen Alterationen nicht in diese Empfehlung aufgenommen.

7.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer <i>BRCA1/2</i> Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Zu Empfehlung 7.45:

Olaparib führte gegenüber Abirateron/Enzalutamid in der Kohorte A (BRCA1/2; ATM) zur Steigerung der Ansprechrates (33 vs. 2 %; Odds Ratio (OR) 20,86; $p < 0,001$), zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 3,6 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,34; $p < 0,001$) und zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (19,1 vs. 14,7 Monate; HR 0,69; $p = 0,02$) [853,854]. Ebenfalls verlängert wurde die Zeit bis zum Progress von Schmerzen (HR 0,44; $p = 0,02$). Eine Subgruppenanalyse zu den einzelnen Genalterationen zeigte einen Vorteil von Olaparib v.a. für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen. Entsprechend beschränkt sich die Zulassung von Olaparib auf diese Gruppe

7.4.2.4. Therapiesequenzen nach Docetaxel

7.46	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Cabazitaxel • Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49 .	
Level of Evidence 1+	Literatur: [861–868]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zu Empfehlung 7.46:

Die Empfehlung beruht auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid und Radium-223. Die Zulassungsstudien werden in den Empfehlungen 7.47 und 7.49 diskutiert. Ein guter Allgemeinzustand wurde von der Leitliniengruppe definiert als ECOG 0-1 oder Karnofsky ≥ 70 .

Zur Abwägung einer Chemotherapie mit Cabazitaxel versus Abirateron/Enzalutamid verweisen wir auf die Daten der CARD-Studie, siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 7.48 [852]. Eine Docetaxel-Retherapie ist möglich bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung gut und mit wenigen Nebenwirkungen angesprochen haben. Eine Docetaxel-Retherapie erfolgt individualisiert. Daten randomisierter Studien mit Festlegung von Selektionskriterien liegen nicht vor.

7.47	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder • Enzalutamid angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: Abirateron: [861,862] Enzalutamid [864]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.47:

Unter Therapie mit Abirateron wurde nach einem medianen Follow-up von ca. zwölf Monaten in einer Interimsanalyse eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Median 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo gezeigt [861]. In die randomisierte kontrollierte Studie (1.195 Patienten, 2:1-Randomisierung) waren asymptomatische und symptomatische Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand einbezogen (90 % ECOG 0-1), die vorher

mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Raten an Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Chemotherapie geringer.[...] Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission und Symptomatik) [863]. Bei Patienten mit niedrigen Lebensqualitätswerten zu Beginn der Studie verbesserte sich die Lebensqualität bei mehr Patienten, die Abirateron erhielten im Vergleich zu Placebo (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte).

Enzalutamid zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 1.199 Patienten (2:1 Randomisierung) in gutem Allgemeinzustand (EGOG 0-2) mit progredienter Erkrankung nach Therapie mit Docetaxel einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von im Median 4,8 Monaten (18,4 Monaten versus 13,6 Monaten unter Placebo; HR: 0,63, 95 % KI: 0,53-0,75; $P < 0,001$) [864]. [...] Im Vergleich zu Placebo verlängerte Enzalutamid das progressionsfreie Überleben (8,3 Monate vs. 2,9 Monate; HR: 0,40, 95 % KI: 0,35-0,47, $p < 0,001$) und die Zeit bis zur PSA-Progression (8,3 Monate vs. 3,0 Monate; HR: 0,25, 95 % KI: 0,20-0,30, $p < 0,001$) und verbesserte die Lebensqualität (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte).[...]

7.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [865]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.48:

Zum Einsatz von Cabazitaxel liegen Daten von drei randomisierten Studien vor. In der Zulassungsstudie wurde Cabazitaxel im Unterschied zu Abirateron und Enzalutamid (jeweils gegen Placebo) versus Mitoxantron (jeweils in Kombination mit Prednison) getestet. [...] Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine ausgeprägte Metastasierung auf. Im Vergleich zu Mitoxantron wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebensverlängerung um 2,4 Monate (15,1 Monate vs. 12,7 Monate, HR: 0,70; 95 % KI: 0,59-0,83, $p < 0,0001$) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR: 0,74; 95 % KI: 0,64-0,86, $p < 0,0001$) erreicht [865].[...] In der CARD-Studie wurden insgesamt 255 Patienten randomisiert mit Cabazitaxel 25mg/m² alle drei Wochen oder Abirateron (+ Prednion/ Prednisolon) bzw. Enzalutamid behandelt [852]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Vortherapie mit Docetaxel und dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament [...] [852]. Die Cabazitaxel-Therapie führte zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 13,6 Monaten versus 11 Monaten unter dem zweiten AR-gerichteten Medikament (HR 0,64; $p=0,008$) [852]. Auch die mediane Zeit bis zum radiologischen Progress (8,8 vs. 4,4 Monate; HR 0,54; $p<0,001$) und das progressionsfreie Überleben (4,4 vs. 2,7 Monate; HR 0,52; $p<0,001$) wurde durch Cabazitaxel signifikant verlängert [852]. [...]

7.49	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.	
Empfehlungsgrad A	b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: a. [851,869,870] b. [871]	
	Gesamtabstimmung: a. 100 %, b. 100 %	

Zu Empfehlung 7.49:

Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung im Juli 2018 begrenzt auf Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (Metastasen im Knochen ohne bekannte viszerale Metastasen), die bereits zwei andere vorherige Therapieoptionen erhielten sowie Patienten, die keine anderen systemischen Therapieoptionen erhalten können. Aufgrund von Hinweisen auf ein erhöhtes Frakturrisiko in der Kombinationstherapie wurde empfohlen, Radium-223 nicht in Kombination mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon einzusetzen [877,878].

7.50	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
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) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf Referenzen zu 7.49 und [103,191,872].	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zu Empfehlung 7.50:

Zur Behandlung von Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky < 70) liegen kaum Daten vor. In den Zulassungsstudien (siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49) wurden jeweils Patienten mit ECOG 0-2 eingeschlossen, allerdings lag die Anzahl eingeschlossener Patienten mit ECOG = 2 nur bei etwa 10 %. Für Patienten mit ECOG > 2 liegen keine Daten vor.

7.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [873]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

Zu Empfehlung 7.51:

Mit 177Lu-PSMA-Liganden findet sich ein neuer Ansatz zur Radionuklid-Therapie in der klinischen Erprobung [882]. In einer Übersichtsarbeit von 2019 [...] zeigte sich bei 75 % der Patienten unter 177Lu-PSMA ein Rückgang des PSA-Wertes [873]. Diese wurde auch in der offenen, randomisierten Phase-II-Studie TheraP zum Vergleich von 177Lu-PSMA versus Cabazitaxel bestätigt. In die Studie eingeschlossen werden konnten dabei nur Patienten mit einem PSA-Wert > 20ng/ml und einer PSMA-positiven Erkrankung im PSMA-PET-CT. Nicht eingeschlossen werden konnten dagegen Patienten, die in einem zusätzlich durchgeführten FDG-PET-CT FDG-positive Metastasen ohne PSMA-Positivität aufwiesen. In dieser selektionierten Patientengruppe war die Rate von Patienten mit einem Rückgang des PSA-Wertes um >50 % signifikant höher unter 177Lu-PSMA mit 65 vs. 37 % signifikant höher als unter Cabazitaxel. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus [883].

7.4.2.5. Therapiesequenz nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung

7.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.46) angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.52:

Die Sequenztherapie nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung [...] von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und u. a. vor [853,854,852]. Derzeit kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie in der Zweitlinie. Festzuhalten ist allerdings, dass in den bislang vorliegenden retrospektiven Studien mit Enzalutamid nach Abirateron ein geringeres PSA-Ansprechen erzielt wird als in einer früheren Therapielinie [884]. Ähnliches

scheint für Abirateron nach Enzalutamid zu gelten. Ursachen für diese mögliche Kreuzresistenz sind Gegenstand aktueller Untersuchungen (Vgl. Empfehlung 7.43).

In einer Crossover-Studie mit Abirateron gefolgt von Enzalutamid versus vice versa zeigte die Sequenz Abirateron gefolgt von Enzalutamid eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf den PSA Progress (HR 0,66), während Enzalutamid gefolgt von Abirateron wenig Aktivität zeigte [848]. Auch eine Kombination von Enzalutamid plus Abirateron nach Enzalutamid ist nicht wirksam [847]. Diese Daten könnten laut EAU Leitlinie darauf hindeuten, dass eine Sequenz Abiraterone gefolgt von Enzalutamid zu bevorzugen wäre, sofern ausschließlich eine Therapie mit gegen den Androgenrezeptor gerichteten Substanzen möglich ist.

7.5. Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

7.5.2. Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie

7.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	a. Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata erhalten.	
Empfehlungsgrad B	b. Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 72 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [888,887]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Hintergrundinformation: Durch eine zusätzlich zur Androgendeprivation (+/- Docetaxel) durchgeführte perkutane Strahlentherapie der Prostata wird bei Patienten mit einem neudiagnostizierten oligometastasierten Prostatakarzinom die mediane Zeit bis zur PSA-Progression signifikant verlängert. Patienten mit einer „low-volume“-Erkrankung nach CHAARTED-Kriterien (oder bis zu 3 Knochenmetastasen [887]) können darüber hinaus hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren [887,888]

7.55	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Die perkutane Strahlentherapie der Prostata kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom mit einer erweiterten systemischen Therapie kombiniert werden (Androgendeprivation (ADT) simultan, Docetaxel sequentiell).	
Level of Evidence 1-	Literatur: [887]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Hintergrundinformationen: In der STAMPEDE-Studie wurde eine Minderheit (18 % der Patienten) frühzeitig zusätzlich zur Strahlentherapie des Primärtumors auch systemisch mit Docetaxel behandelt [887]. Wenn eine Docetaxel-Behandlung erfolgt, so wird eine

sequentielle Therapie empfohlen; die Androgendeprivation erfolgte dagegen in STAMPEDE „lifelong“, also auch simultan zur Strahlenbehandlung [887].

7.6. Therapie von Knochenmetastasen

7.58	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Die Therapie symptomatischer ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 7.42 , 7.46 , 7.49 , 7.50). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: • medikamentöse Schmerztherapie • lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 7.59 • operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung).	
Level of Evidence bei den jeweiligen Empfehlungen	Literatur: [851,895,896]	
	Gesamtabstimmung: 86 %	

Zu Empfehlung 7.58:

Aufgrund der vorliegenden Daten muss derzeit geschlossen werden, dass eine Lebensverlängerung bei der spezifischen Therapie von Knochenmetastasen auch bei Therapie singulärer Metastasen in der Regel nicht erreicht wird. Einzelnen Studien zum Nutzen der perkutanen Bestrahlung oder zur Gabe von Radionukliden, in denen positive Überlebenszeiteffekte erzielt wurden, stehen andere Studien gegenüber, in denen solche Effekte nicht nachweisbar waren [896].

7.59	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden: • persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko	
Level of Evidence 1++	Literatur: [895]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.60	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Für die Indikation zu Radium-223 wird auf die Empfehlung 7.49 verwiesen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [896]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu Empfehlung 7.60:

Für die Indikation zugelassene Radionuklide sind die genannten Substanzen Strontium-89 (Sr-89), Samarium-153 (Sm-153) und Rhenium-186 (Re-186). Die Radionuklide Sr-89 in einer Dosierung von 150-200 MBq und Sm-153 in einer Dosierung von 1,0 mCi/kg sind für die Intervention am besten untersucht (jeweils Vorliegen mehrerer Phase-III-RCTs). Bei der Applikation von Sr-89 setzt die Schmerzentlastung mit zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn etwas später ein als bei der Applikation von Sm-153 [895] mit ein bis zwei Wochen. [...] Die in 60-80 % erzielte Schmerzlinderung hält bei dem überwiegenden Teil der Patienten im Median zwei bis vier Monate an. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo weniger neue schmerzhaft Herde angegeben [896,895]. [...] Die Datenlage zu Radium-223 wird bei der Empfehlung 7.49 diskutiert [851].

Referenzen aus Leitlinien

835. Tannock, I.F., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1502–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.
836. Ryan, C.J., et al., Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 138–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.
837. Berthold, D.R., et al., Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study, *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 242–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
838. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2014. 371(5): p. 424–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.
840. Berthold, D.R., et al., Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer with Docetaxel or Mitoxantrone: Relationships Between Prostate-Specific Antigen, Pain, and Quality of Life Response and Survival in the TAX-327 Study, *Clin Cancer Res*, 2008. 14(9): p. 2763–2767. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451243>.
841. Ryan, C.J., et al., Abiraterone Acetate Plus Prednisone Versus Placebo Plus Prednisone in Chemotherapy-Naïve Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (COU-AA-302): Final Overall Survival Analysis of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study, *Lancet Oncol*, 2015. 16(2): p. 152–160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341>.
842. European Medicines Agency, Abirateron. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013. [cited: 2020-05-18]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.
843. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. Dossierbewertung A14-48. Version 1.0. 2015. [cited: 2020-05-18]. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf.
844. Beer, T.M., et al., Enzalutamide in Men with Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study, *Eur Urol*, 2017. 71(2): p. 151–154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477525>.
846. European Medicines Agency, Xtandi. Enzalutamid. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013. [cited: 2020-05-18]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf.
847. Attard, G., et al., Abiraterone Alone or in Combination with Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide
16. Literatur
© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Prostatakarzinom | Version 6.0 | Mai 2021
Treatment, *J Clin Oncol*, 2018. 36(25): p. 2639–2646. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30028657>.
848. Khalaf, D.J., et al., Optimal Sequencing of Enzalutamide and Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 2, Crossover Trial, *Lancet Oncol*, 2019. 20(12): p. 1730–1739. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31727538>.
851. Parker, C., et al., Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2013. 369(3): p. 213–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>.
852. Wit, R. de, et al., Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2019. 381(26): p. 2506–2518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937>.

853. de Bono, J.S., et al., Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2020. 382(22): p. 2091–2102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343890>.
854. Hussain, M., et al., Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *N Engl J Med*, 2020. 383(24): 2345–2357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955174>.
863. Logothetis, C.J., et al., Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone Compared with Placebo and Prednisone on Pain Control and Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis of Data from the COU-AA-301 Randomised Trial, *Lancet Oncol*, 2012. 13(12): p. 1210–1217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.
864. Scher, H.I., et al., Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer After Chemotherapy, *N Engl J Med*, 2012. 367(13): p. 1187–1197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.
865. de Bono, J.S., et al., Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial, *Lancet*, 2010. 376(9747): p. 1147–1154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
873. Yadav, M.P., et al., Radioligand Therapy with (177) Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, *AJR Am J Roentgenol*, 2019. 213(2): p. 275–285. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30995089>.
877. European Medicines Agency (EMA), Radium. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013. [cited: 2020-05-18]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf.
878. European Medicines Agency (EMA), Radium-233-Dichloride: Xofigo. Assessment report. 2013. [cited: 2021-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofigo>.
882. Rahbar, K., et al., German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients, *J Nucl Med*, 2017. 58(1): p. 85–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765862>.
883. Hofman, M.S., et al., [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial, *Lancet*, 2021. 351(suppl 1): p. 1502.
887. Parker, C.C., et al., Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial, *Lancet*, 2018. 392(10162): p. 2353–2366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355464>.
888. Burdett, S., et al., Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-Analysis, *Eur Urol*, 2019. 76(1): p. 115–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30826218>.
895. Falkmer, U., et al., A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Skeletal Metastases, *Acta Oncol*, 2003. 42(5-6): p. 620–633. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>.
896. Bauman, G., et al., Radiopharmaceuticals for the Palliation of Painful Bone Metastasis-a Systemic Review, *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258–270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2021 [19].

Prostate Cancer Version 2.2021-Februar 17, 2021

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Guidelines for Prostate Cancer address staging and risk assessment after a prostate cancer diagnosis and include management options for localized, regional, and metastatic disease. Recommendations for disease monitoring and treatment of recurrent disease are also included.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; All active NCCN Guidelines are reviewed and updated at least annually

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the update of the NCCN Guidelines for Prostate Cancer, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in prostate cancer published since the previous Guidelines update, using the search term “prostate cancer.”

LoE/GoR

- For the ‘uniform NCCN consensus’ defined in Category 1 and Category 2A, a majority Panel vote of at least 85% is required. For the ‘NCCN consensus’ defined in Category 2B, a Panel vote of at least 50% (but less than 85%) is required. Lastly, for recommendations where there is strong Panel disagreement regardless of the quality of the evidence, NCCN requires a Panel vote of at least 25% to include and designate a recommendation as Category 3.
- The large majority of the recommendations put forth in the Guidelines are Category 2A. Where categories are not specified within the Guidelines, the default designation for the recommendation is Category 2A.

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen

SYSTEMIC THERAPY FOR M1 CRPC: ADENOCARCINOMA^{zz,ccc,ddd,eee}

No prior docetaxel/no prior novel hormone therapy^{fff} - Preferred regimens - Abiraterone^{t,ggg} (category 1^{hhh}) - Docetaxel^{aaa,iii} (category 1) - Enzalutamide^t (category 1) - Useful in certain circumstances - Sipuleucel-T^{aaa,iii} (category 1) - Radium-223^{kkk} for symptomatic bone metastases (category 1) - Other recommended regimens - Other secondary hormone therapy^t	Prior novel hormone therapy/No prior docetaxel^{fff,iii} - Preferred regimens - Docetaxel (category 1)^{aaa} - Sipuleucel-T^{aaa,iii} - Useful in certain circumstances - Olaparib for HRRm (category 1)^{mmm} - Cabazitaxel/carboplatin^{aaa,nnn} - Pembrolizumab for MSI-H or dMMR^{aaa} - Radium-223^{kkk} for symptomatic bone metastases (category 1) - Rucaparib for BRCAm^{ooo} - Other recommended regimens - Abiraterone^{t,ggg} - Abiraterone + dexamethasone^{ggg,ppp} - Enzalutamide^t - Other secondary hormone therapy^t
Prior docetaxel/no prior novel hormone therapy^{fff} - Preferred regimens - Abiraterone^{t,ggg} (category 1) - Cabazitaxel^{aaa} - Enzalutamide^t (category 1) - Useful in certain circumstances - Mitoxantrone for palliation in symptomatic patients who cannot tolerate other therapies^{aaa} - Cabazitaxel/carboplatin^{aaa,nnn} - Pembrolizumab for MSI-H or dMMR^{aaa} - Radium-223^{kkk} for symptomatic bone metastases (category 1) - Other recommended regimens - Sipuleucel-T^{aaa,iii} - Other secondary hormone therapy^t	Prior docetaxel and prior novel hormone therapy^{fff,iii} (All systemic therapies are category 2B if visceral metastases are present) - Preferred regimens - Cabazitaxel^{aaa} (category 1^{hhh}) - Docetaxel rechallenge^{aaa,eee} - Useful in certain circumstances - Olaparib for HRRm (category 1)^{hhh,mmm} - Cabazitaxel/carboplatin^{aaa,nnn} - Pembrolizumab for MSI-H or dMMR^{aaa} - Mitoxantrone for palliation in symptomatic patients who cannot tolerate other therapies^{aaa} - Radium-223^{kkk} for symptomatic bone metastases (category 1^{hhh}) - Rucaparib for BRCAm^{ooo} - Other recommended regimens - Abiraterone^{t,ggg} - Enzalutamide^t - Other secondary hormone therapy^t

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

FOOTNOTES t See Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-G).^{zz} Document castrate levels of testosterone if progression occurs on ADT. Workup for progression should include chest CT, bone imaging, and abdominal/pelvic CT with contrast or abdominal/pelvic MRI with and without contrast. Consider metastatic lesion biopsy. If small cell neuroendocrine is found, see PROS-15. See Principles of Imaging (PROS-C) and Discussion.^{aaa} See Principles of Immunotherapy and Chemotherapy (PROS-H).^{ccc} Visceral metastases refers to liver, lung, adrenal, peritoneal, and brain metastases. Soft tissue/lymph node sites are not considered visceral metastases. ^{ddd} Patients can continue through all treatment options listed. Best supportive care is always an appropriate option.^{eee} Patients with disease progression on a given therapy should not repeat that therapy, with the exception of docetaxel, which can be given as a rechallenge after progression on a novel hormone therapy in the metastatic CRPC setting in men who have not demonstrated definitive evidence of progression on prior docetaxel therapy in the castration-naïve setting.^{fff} Novel hormone therapies include abiraterone, enzalutamide, darolutamide, or apalutamide received for metastatic castration-naïve disease, M0 CRPC, or previous lines of therapy for M1 CRPC.^{ggg} The fine-particle formulation of abiraterone can be used instead of the standard form (other recommended option).^{hhh} The noted category applies only if no visceral metastases.ⁱⁱⁱ Although most patients without symptoms are not treated with chemotherapy, the survival benefit reported for docetaxel applies to those with or without symptoms. Docetaxel may be considered for patients with signs of rapid progression or visceral metastases despite lack of symptoms.^{jjj} Sipuleucel-T is recommended only for asymptomatic or minimally symptomatic, no liver metastases, life expectancy >6 mo, and ECOG performance status 0–1. Benefit with sipuleucel-T has not been reported in patients with visceral metastases and is not recommended if visceral metastases are present. Sipuleucel-T also is not recommended for patients with small cell/neuroendocrine prostate cancer.^{kkk} Radium-223 is not recommended for use in combination with docetaxel or any other systemic therapy except ADT and should not be used in patients with visceral metastases. Concomitant use of denosumab or zoledronic acid is recommended. See Principles of Radiation Therapy (PROS-E).^{lll} Consider AR-V7 testing to help guide selection of therapy (See Discussion).^{mmm} Olaparib is a treatment option for patients with mCRPC and a pathogenic mutation (germline and/or somatic) in a homologous recombination repair gene (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, or RAD54L) who have been treated with androgen receptor-directed therapy. Patients with PPP2R2A mutations in the PROfound trial experienced an unfavorable risk-benefit profile. Therefore, olaparib is not recommended in patients with a PPP2R2A mutation. There may be heterogeneity of response to olaparib for non-BRCA mutations based on which gene has a mutation. (See Discussion).ⁿⁿⁿ Cabazitaxel 20 mg/m² plus carboplatin AUC 4 mg/mL per min with growth factor support can be considered for fit patients with aggressive variant prostate cancer (visceral metastases, low PSA and bulky disease, high LDH, high CEA, lytic bone metastases, NEPC histology) or unfavorable genomics (defects in at least 2 of PTEN, TP53, and RB1). Corn PG, et al. Lancet Oncol 2019;20:1432-1443.^{ooo} Rucaparib is a treatment option for patients with mCRPC and a pathogenic BRCA1 or BRCA2 mutation (germline and/or somatic) who have been treated with androgen receptor-directed therapy and a taxane-based chemotherapy. If the patient is not fit for chemotherapy, rucaparib can be considered even if taxane-based therapy has not been given.^{ppp} Switching from prednisone to dexamethasone 1 mg/day can be considered for patients with disease progression on either

formulation of abiraterone. Trials show improved PSA responses and PFS and acceptable safety using this strategy. Romero-Laorden N, et al. Br J Cancer 2018;119:1052-1059 and Fenioux C, et al. BJU Int 2019;123:300-306.

Hintergrund

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Secondary Hormone Therapy for M0 or M1 CRPC

- Androgen receptor activation and autocrine/paracrine androgen synthesis are potential mechanisms of recurrence of prostate cancer during ADT (CRPC). Thus, castrate levels of testosterone (<50 ng/dL) should be maintained by continuing LHRH agonist or degarelix while additional therapies are applied.
- Once the tumor becomes resistant to initial ADT, there are a variety of options that may afford clinical benefit. The available options are based on whether the patient has evidence of metastases by conventional imaging, M0 CRPC vs. M1 CRPC, and whether or not the patient is symptomatic.
- Administration of secondary hormonal therapy can include:
 - Second-generation antiandrogen
 - Apalutamide (for M0 and PSADT ≤10 months)
 - Darolutamide (for M0 and PSADT ≤10 months)
 - Enzalutamide (for M0 and PSADT ≤10 months or M1)
 - Androgen metabolism inhibitor
 - Abiraterone + prednisone (for M1 only)
 - Fine-particle abiraterone + methylprednisolone (for M1 only)
 - Other secondary hormone therapy (for M0 or M1)
 - Ketoconazole
 - Ketoconazole plus hydrocortisone
 - First-generation antiandrogen (nilutamide, flutamide, or bicalutamide)
 - Corticosteroids (hydrocortisone, prednisone, ordexamethasone)
 - Estrogens including diethylstilbestrol (DES)
 - Antiandrogen withdrawal
- Abiraterone should be given with concurrent steroid, either prednisone 5 mg orally twice daily for the standard formulation or methylprednisolone 4 mg orally twice daily for the fine-particle formulation. Neither formulation of abiraterone should be given following progression on the other formulation.
- Ketoconazole ± hydrocortisone should not be used if the disease progressed on abiraterone.
- DES has cardiovascular and thromboembolic side effects at any dose, but frequency is dose and agent dependent. DES should be initiated at 1 mg/day and increased, if necessary, to achieve castrate levels of serum testosterone (<50 ng/dL). Other estrogens delivered topically or parenterally may have less frequent side effects but data are limited.
- In a randomized controlled trial in the setting of M1 CRPC prior to docetaxel chemotherapy, abiraterone, and low-dose prednisone (5 mg BID) compared to prednisone alone improved radiographic progression-free survival (rPFS), time to initiation of chemotherapy, time to onset or worsening of pain, and time to deterioration of performance status. An improvement in overall survival was demonstrated. Use of abiraterone and prednisone in this setting is a category 1

recommendation. The side effects of abiraterone that require ongoing monitoring include hypertension, hypokalemia, peripheral edema, atrial fibrillation, congestive heart failure, liver injury, and fatigue, as well as the known side effects of ADT and long-term corticosteroid use.

- A phase 3 study of docetaxel-naïve men with M1 CRPC showed that enzalutamide (160 mg daily) resulted in significant improvement in rPFS and overall survival. The use of enzalutamide in this setting is category 1. The side effects of enzalutamide that require long-term monitoring include fatigue, diarrhea, hot flashes, headache, and seizures (reported in 0.9% of men on enzalutamide).
- For symptomatic patients with M1 CRPC, all secondary hormone options listed above are allowed, but initial use of docetaxel may be preferred. Both randomized trials of abiraterone and enzalutamide in the pre-docetaxel setting were conducted in men who had no or minimal symptoms due to M1 CRPC. How these agents compare to docetaxel for pain palliation in this population of patients is not clear. Both drugs have palliative effects in the post-docetaxel setting. Both abiraterone and enzalutamide are approved in this pre-docetaxel setting and have category 1 recommendations. Both drugs are suitable options for men who are not good candidates to receive docetaxel.
- In the post-docetaxel M1 CRPC population, enzalutamide and abiraterone plus prednisone have been shown to extend survival in randomized controlled trials. Therefore, each agent has a category 1 recommendation.
- Two randomized clinical trials (STRIVE and TERRAIN) showed that 160 mg/day enzalutamide improved PFS compared to 50 mg/day bicalutamide in men with treatment-naïve M1 CRPC and, therefore, enzalutamide may be the preferred option in this setting. However, bicalutamide can still be considered in some patients, given the different side effect profiles of the agents and the increased cost of enzalutamide.
- Evidence-based guidance on the sequencing of agents in either pre- or post-docetaxel remains unavailable.

ADT for Patients on Observation Who Require Treatment and Those with Life Expectancy ≤5 Years

- Treatment for patients who progressed on observation of localized disease is LHRH agonist or antagonist or orchiectomy.

PRINCIPLES OF IMMUNOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY

Systemic Therapy for M1 CRPC

Chemotherapy

- Docetaxel with concurrent steroid
 - Concurrent steroids may include: dexamethasone on the day of chemotherapy or daily prednisone.
- Cabazitaxel/carboplatin with concurrent prednisone twice daily
 - Concurrent steroids may include: dexamethasone on the day of chemotherapy or daily prednisone.
- Mitoxantrone with prednisone
- Every-3-week docetaxel with concurrent steroid is the preferred first-line chemotherapy treatment based on phase 3 clinical trial data for men with symptomatic mCRPC. Radium-223 has been studied in symptomatic patients who are not candidates for docetaxel-based regimens and resulted in improved overall survival. Abiraterone and enzalutamide have been shown to extend survival in patients who progressed on

docetaxel. (See PROS-G). Mitoxantrone with prednisone may provide palliation but have not been shown to extend survival.

- Only regimens utilizing docetaxel on an every-3-week schedule demonstrated beneficial impact on survival. The duration of therapy should be based on the assessment of benefit and toxicities. In the pivotal trials establishing survival advantage of docetaxel-based chemotherapy, patients received up to 10 cycles of treatment if no progression and no prohibitive toxicities were noted.
- Patients who are not candidates for docetaxel or who are intolerant of docetaxel should be considered for cabazitaxel with concurrent steroid, based on recent results that suggest clinical activity of cabazitaxel in mCRPC. Cabazitaxel was associated with lower rates of peripheral neuropathy than docetaxel, particularly at 20 mg/m² (12% vs. 25%) and may be appropriate in patients with pre-existing mild peripheral neuropathy. Current data do not support greater efficacy of cabazitaxel over docetaxel.
- Increasing PSA should not be used as the sole criteria for progression. Assessment of response should incorporate clinical and radiographic criteria.
- Cabazitaxel at 25 mg/m² with concurrent steroid has been shown in a randomized phase 3 study (TROPIC) to prolong overall survival, PFS, and PSA and radiologic responses when compared with mitoxantrone with prednisone and is FDA approved in the post-docetaxel second-line setting. Toxicity at this dose was significant and included febrile neutropenia, severe diarrhea, fatigue, nausea/vomiting, anemia, thrombocytopenia, sepsis, and renal failure. A recent trial, PROSELICA, compared cabazitaxel 25 mg/m² every 3 weeks to 20 mg/m² every 3 weeks. Cabazitaxel 20 mg/m² had less toxicity; febrile neutropenia, diarrhea, and fatigue were less frequent. Cabazitaxel at 20 mg/m² had a significantly lower PSA response rate but nonsignificantly lower radiographic response rate and non-significantly shorter PFS and overall survival (13.4 months vs. 14.5 months) compared to 25 mg/m². Cabazitaxel starting dose can be either 20 mg/m² or 25 mg/m² for men with mCRPC who have progressed despite prior docetaxel chemotherapy. Cabazitaxel 25 mg/m² with concurrent steroid may be considered for healthy men who wish to be more aggressive. Growth factor support may be needed with either dose.
- Cabazitaxel at 25 mg/m² with concurrent steroid improved radiographic PFS and reduced the risk of death compared with abiraterone or enzalutamide in patients with prior docetaxel treatment for mCRPC in the CARD study.
- Cabazitaxel 20 mg/m² plus carboplatin AUC 4 mg/mL per minute with growth factor support can be considered for fit patients with aggressive variant prostate cancer (ie, visceral metastases, low PSA and bulky disease, high LDH, high CEA, lytic bone metastases, NEPC histology) or unfavorable genomics (defects in at least 2 of PTEN, TP53, and RB1). Corn PG, et al. Lancet Oncol 2019;20:1432-1443.
- Docetaxel retreatment can be attempted after progression on a novel hormone therapy in men with metastatic CRPC who have not demonstrated definitive evidence of progression on prior docetaxel therapy in the castration-naïve setting.
- No chemotherapy regimen to date has demonstrated improved survival or quality of life after cabazitaxel, and trial participation should be encouraged.
- Treatment decisions around off-label chemotherapy use in the treatment-refractory CRPC should be individualized based on comorbidities and functional status and after informed consent.
- No benefits of combination approaches over sequential single-agent therapies have been demonstrated, and toxicity is higher with combination regimens.

Targeted Therapy

- Consider inclusion of olaparib in men who have an HRR mutation and have progressed on prior treatment with androgen receptor-directed therapy regardless of prior docetaxel therapy.
- Consider inclusion of rucaparib for patients with mCRPC and a pathogenic BRCA1 or BRCA2 mutation (germline and/or somatic) who have been treated with androgen receptor-directed therapy and a taxane-based chemotherapy. If the patient is not fit for chemotherapy, rucaparib can be considered even if taxane-based therapy has not been given.

Immunotherapy

- Men with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC may consider immunotherapy.
- Pembrolizumab (for MSI-H or dMMR)
 - Only as subsequent systemic therapy for patients with metastatic CRPC who have progressed through prior docetaxel and/or a novel hormone therapy.

Progression to and Management of CRPC

- ADT is continued in patients with metastatic CRPC while additional therapies, including secondary hormone therapies, chemotherapies, immunotherapies, radiopharmaceuticals, and/or targeted therapies, are sequentially applied, as discussed in the sections that follow, and should receive best supportive care. Patients with disease progression on a given therapy should not repeat that therapy, with the exception of docetaxel, which can be given as a rechallenge in the second- or subsequent-line metastatic CRPC setting if given in the castration-naïve setting in patients who have not demonstrated definitive evidence of progression on prior docetaxel therapy. The decision to initiate therapy in the second and subsequent lines CRPC setting should be based on the available high-level evidence of safety, efficacy, and tolerability of these agents and the application of this evidence to an individual patient. Prior exposures to therapeutic agents should be considered. There are not much data to inform the optimal sequence for delivery of these agents in men with metastatic CRPC (see Sequencing of Therapy in CRPC, below). Choice of therapy is based largely on clinical considerations, which include patient preferences, prior treatment, presence or absence of visceral disease, symptoms, and potential side effects.

Secondary Hormone Therapy for CRPC

Research has shown enhancement of autocrine and/or paracrine androgen synthesis in the tumor microenvironment of men receiving ADT.^{674,675} Androgen signaling consequent to non-gonadal sources of androgen in CRPC refutes earlier beliefs that CRPC was resistant to further hormone therapies. The development of novel hormonal agents demonstrating efficacy in the non-metastatic and metastatic CRPC setting dramatically changed the paradigm of CRPC treatment.

- Abiraterone Acetate in M1 CRPC
 - Based on the studies described here, abiraterone is a category 1, preferred option in first-line therapy for metastatic CRPC, regardless of previous docetaxel therapy, in the second-line setting following docetaxel, and in subsequent line therapy in the absence of visceral metastases.

Hintergrund: Based on the results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial (COU-AA-301) in men with metastatic CRPC previously treated with docetaxel-

containing regimens.^{676,677} Patients were randomized to receive either abiraterone 1000 mg orally once daily (n = 797) or placebo once daily (n = 398), and both arms received daily prednisone. In the final analysis, median survival was 15.8 versus 11.2 months in the abiraterone and placebo arm, respectively (HR, 0.74; 95% CI, 0.64–0.86; P<.0001).⁶⁷⁷ Time to radiographic progression, PSA decline, and pain palliation also were improved by abiraterone.^{677,678} FDA approval in the pre-docetaxel setting occurred on December 10, 2012, and was based on the randomized phase 3 COU-AA-302 trial of abiraterone and prednisone (n = 546) versus prednisone alone (n = 542) in men with asymptomatic or minimally symptomatic, metastatic CRPC.⁶⁷⁹ Most men in this trial were not taking narcotics for cancer pain and none had visceral metastatic disease or prior ketoconazole exposure. The coprimary endpoint of radiographic PFS was improved by treatment from 8.3 to 16.5 months (HR, 0.53; P<.001). OS was improved at final analysis with a median follow-up of 49.2 months (34.7 months vs. 30.3 months; HR, 0.81; 95% CI, 0.70–0.93; P = .003).⁶⁸⁰

- Enzalutamide in M0 and M1 CRPC
 - Thus, enzalutamide represents a category 1, preferred treatment option for men in both the pre-docetaxel and post-docetaxel metastatic CRPC setting.

Hintergrund: Based on the results of the randomized, phase 3, placebo-controlled trial (AFFIRM).^{686,687} AFFIRM randomized 1199 men to enzalutamide or placebo in a 2:1 ratio and the primary endpoint was OS. Median survival was improved with enzalutamide from 13.6 to 18.4 months (HR, 0.63; P<.001). [...] Another phase 3 trial studied enzalutamide in the pre-chemotherapy setting. The PREVAIL study randomly assigned 1717 patients with chemotherapy-naïve metastatic prostate cancer to daily enzalutamide or placebo.^{689,690} The study was stopped early due to benefits shown in the treatment arm.
- Other Secondary Hormone Therapies
 - Other options for secondary hormone therapy include a first-generation antiandrogen, antiandrogen withdrawal, ketoconazole (adrenal enzyme inhibitor) with or without hydrocortisone, corticosteroid, or estrogens including diethylstilbestrol (DES).^{703,704} However, none of these strategies has yet been shown to prolong survival in randomized clinical trials.

Chemotherapy, Immunotherapy, and Targeted Therapy

- Docetaxel
 - Thus, docetaxel is a category 1 preferred option for first-line treatment of metastatic CRPC and in second-line post abiraterone or enzalutamide. The panel believes that docetaxel can be given as a rechallenge in the second- or subsequent-line metastatic CRPC setting if given in the castration-naïve setting.

Hintergrund: Men with low-volume metastatic disease can be offered early treatment with docetaxel combined with ADT; however, they have less certain benefit from treatment than men with higher-volume disease, as this subgroup did not have definitively improved survival outcomes in the ECOG CHAARTED study or a similar European trial (GETUG-AFU 15).^{717,719,720} Meta-analyses of randomized controlled trials also concluded that docetaxel provides a significant OS benefit in this setting, with no evidence that the benefit was dependent on the volume of disease.⁷²¹⁻⁷²³ [...]
- Cabazitaxel
 - The NCCN Guidelines Panel included cabazitaxel as an option for second-line therapy after progression on docetaxel for patients with symptomatic metastatic CRPC. This

recommendationis category 1 based on randomized phase 3 study data (see Cabazitaxel, above).^{727,731} NCCN panelists agreed that docetaxel rechallenge may be useful in some patients (category 2A instead of category 1 in this setting), especially in those who have not shown definitive evidence of progression on prior docetaxel therapy.

Hintergrund: An international randomized phase 3 trial (TROPIC) randomized 755 men with progressive metastatic CRPC to receive cabazitaxel 25 mg/m² or mitoxantrone 12 mg/m², each with daily prednisone.⁷²⁷ A 2.4-month improvement in OS was demonstrated with cabazitaxel compared to mitoxantrone (HR, 0.72; P < .0001). The improvement in survival was balanced against a higher toxic death rate with cabazitaxel (4.9% vs. 1.9%), which was due, in large part, to differences in rates of sepsis and renal failure. Recent results from the phase 3 FIRSTANA study suggested that cabazitaxel has clinical activity in patients with chemotherapy-naïve mCRPC.⁷³¹ Median OS, the primary endpoint, was similar between 20 mg/m² cabazitaxel, 25 mg/m² cabazitaxel, and 75 mg/m² docetaxel (24.5 months, 25.2 months, and 24.3 months, respectively). Cabazitaxel was associated with lower rates of peripheral sensory neuropathy than docetaxel, particularly at 20 mg/m² (12% vs. 25%). Therefore, patients who are not candidates for docetaxel, who are intolerant of docetaxel, or who have pre-existing mild peripheral neuropathy should be considered for cabazitaxel.⁷³¹

- Pembrolizumab
 - Based on the available data, the panel supports the use of pembrolizumab in patients with MSI-H or dMMR metastatic CRPC whose disease has progressed through at least one line of systemic therapy for M1 CRPC (category 2B).

Hintergrund: A growing number of additional patients with metastatic CRPC treated with pembrolizumab have been reported.^{79,739-743} In an early study, 10 patients with CRPC and non-visceral metastases (bone = 7; lymph nodes = 2; bone and liver = 1) who had disease progression on enzalutamide were treated with pembrolizumab and enzalutamide.⁷³⁹ [...] Three of the 10 patients showed a near complete PSA response. Two of these three patients had radiographically measurable disease and achieved a partial radiographic response (including a response in liver metastases). [...] KEYNOTE-199 was a multi-cohort, open-label phase II study in 258 patients with metastatic CRPC and prior treatment with docetaxel and at least one novel hormonal therapy that assessed pembrolizumab in patients regardless of MSI status.⁷⁴⁴ Cohorts 1 and 2 included patients with PD-L1-positive (n = 133) and PD-L1-negative (n = 66) prostate cancer, respectively. Cohort 3 included those with bone-predominant disease with positive or negative PD-L1 expression (n = 59). The primary endpoint of ORR in cohorts 1 and 2 was 5% (95% CI, 2%–11%) in cohort 1 and 3% (95% CI, <1%–11%) in cohort 2. Responses were durable (range, 1.9 –≥ 21.8 months). [...]

- Mitoxantrone
 - Mitoxantrone can be used for palliation in symptomatic patients with metastatic CRPC who cannot tolerate other therapies.

Hintergrund: Two randomized trials assessed the role of mitoxantrone in patients with metastatic CRPC.^{745,746} Although there was no improvement in OS, palliative responses and improvements in quality of life were seen with mitoxantrone.

Treatment Options for Patients with DNA Repair Gene Mutations

- Olaparib

- o The panel recommends olaparib as an option for men with metastatic CRPC, previous abiraterone or enzalutamide, and a HRRm in:
- 1) second-line after first-line abiraterone or enzalutamide regardless of prior docetaxel therapy [category 1];
 - 2) in second-line after docetaxel [category 2B]; and
 - 3) in subsequent lines of therapy [category 1].

The HRR genes to be considered for use of olaparib are BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D and RAD54L. Patients with PPP2R2A mutations in the PROfound trial experienced an unfavorable risk-benefit profile; therefore, olaparib is not recommended in patients with a PPP2R2A mutations.

Hintergrund: Preliminary clinical data using olaparib suggested favorable activity of this agent in patients with HRR gene mutations, but not in those without HRR mutations.^{748,749,760}

Referenzen aus Leitlinien:

674. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E, et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004;164:217-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695335>.
675. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, 3rd, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760063>
678. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.
679. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.
680. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341>.
686. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.
687. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1147-1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104109>.
688. Package Insert. XTANDI® (enzalutamide) capsules, for oral use. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415Orig1s014lbl.pdf. Accessed October 9, 2020.
689. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.
690. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71:151-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477525>
703. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604>.
704. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPEs, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3705-3712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492>
717. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>.

718. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-1087. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29384722>.
719. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>.
720. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2015;70:256-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610858>.
721. Abdel-Rahman O. Combined chemohormonal strategy in hormone-sensitive prostate cancer: A pooled analysis of randomized studies. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:203-209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768966>.
722. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;69:563-573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422676>.
723. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2015;17:243-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929>.
727. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
731. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;JCO2016721068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753384>.
739. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7:52810-52817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429197>.
740. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.
741. Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018;29:1807-1813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992241>.
742. Tucker MD, Zhu J, Marin D, et al. Pembrolizumab in men with heavily treated metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Med* 2019;8:4644-4655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31270961>.
743. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.
744. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: Multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38:395-405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774688>.
745. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-1764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>.
746. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-2513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561316>.
748. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697-1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510020>.
749. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:975-986. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880291>.
760. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:162-174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31806540>.

2021 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline [20].

Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; keine Angaben
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; sind angegeben
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; kein Hinweis
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; kein Hinweis
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- This is an update of CUA guideline previously published online June 25, 2019
- MEDLINE search of the English language and conference proceedings were used to produce the present document.
- Methodikernmerkung: kein Hinweis auf den Suchzeitraum

LoE/GoR

- Wherever Level 1 evidence is lacking, the guideline attempts to provide expert opinion to aid in the management of patients.
- Levels of evidence and grades of recommendation employ the International Consultation on Urologic Disease (ICUD)/WHO modified Oxford Center for Evidence-Based Medicine grading system. Based on a modified GRADE methodology,
- The strength of each recommendation is represented by the words STRONG or WEAK.
- Grading: ICUD <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/nau.20845>
 - Level 1 evidence (incorporates Oxford 1a, 1b) usually involves meta-analysis of trials (RCTs) or a good quality randomized controlled trial, or “all or none” studies in which no treatment is not an option, for example, in vesicovaginal fistula.
 - Level 2 evidence (incorporates Oxford 2a, 2b, and 2c) includes “low” quality RCT (e.g., <80% follow-up) or meta-analysis (with homogeneity) of good quality prospective “cohort studies.” These may include a single group when individuals who develop the condition are compared with others from within the original cohort group. There can be parallel cohorts, where those with the condition in the first group are compared with those in the second group.
 - Level 3 evidence (incorporates Oxford 3a, 3b, and 4) includes:
 - Good quality retrospective “case-control studies” where a group of patients who have a condition are matched appropriately (e.g., for age, sex, etc.) with control individuals who do not have the condition.

- Good quality “case series” where a complete group of patients all, with the same condition/disease/therapeutic intervention, are described, without a comparison control group.
- Level 4 evidence (incorporates Oxford 4) includes expert opinion where the opinion is based not on evidence but on “first principles” (e.g., physiological or anatomical) or bench research. The Delphi process can be used to give “expert opinion” greater authority. In the Delphi process a series of questions are posed to a panel; the answers are collected into a series of “options”; the options are serially ranked; if a 75% agreement is reached then a Delphi consensus statement can be made

Grade A recommendation usually depends on consistent Level 1 evidence and often means that the recommendation is effectively mandatory and placed within a clinical care pathway. However, there will be occasions where excellent evidence (Level 1) does not lead to a Grade A recommendation, for example, if the therapy is prohibitively expensive, dangerous, or unethical. Grade A recommendation can follow from Level 2 evidence. However, a Grade A recommendation needs a greater body of evidence if based on anything except Level 1 evidence.

Grade B recommendation usually depends on consistent Level 2 and/or 3 studies, or “majority evidence” from RCTs.

Grade C recommendation usually depends on Level 4 studies or “majority evidence” from Level 2/3 studies or Delphi processed expert opinion.

Grade D “No recommendation possible” would be used where the evidence is inadequate or conflicting and when expert opinion is delivered without a formal analytical process, such as by Delphi.

Sonstige methodische Hinweise

- Rückfrage an Leitlinienansprechpartner ohne Antwort:
 - Keine Hinweise zu Gremium,
 - Keine Hinweise auf Suchzeitraum
- PROfound Studie zu Olaparib nicht zitiert (Studienabschluss)

Empfehlungen

Treatment of mCRPC

I. AR signaling therapeutic options

Abiraterone acetate

In the chemo-naïve setting:

- Recommendation: Abiraterone acetate 1000 mg/day plus prednisone 5 mg twice daily is recommended for first-line therapy for asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: In asymptomatic or minimally symptomatic patients (defined as pain that is relieved by acetaminophen or a non-steroidal anti-inflammatory) without visceral metastases, abiraterone acetate significantly improved radiographic PFS (16.5 vs. 8.3 months) (HR 0.53; 95% CI 0.45–0.62; $p < 0.001$) and had a statistically significant 4.4-month improvement in OS (HR 0.81; $p = 0.0033$).^{13,14} Abiraterone also significantly delayed time to pain progression, time to chemotherapy initiation, time to opiate initiation, and deterioration of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

In the post-docetaxel setting:

- **Recommendation:** Abiraterone acetate 1000 mg per day plus prednisone 5 mg twice daily is recommended in patients progressing on or after docetaxel-based chemotherapy (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: In the post-docetaxel setting, abiraterone-prednisone compared to placebo-prednisone significantly prolonged median OS by 4.6 months (15.8 vs. 11.2 months; HR 0.74; $p=0.0001$) in patients with mCRPC who had progressed after docetaxel treatment. Moreover, all secondary endpoints provided support for the superiority of abiraterone over placebo: median time to PSA progression (8.5 vs. 6.6 months; HR 0.63; $p<0.0001$), radiographic PFS (5.6 vs. 3.6 months; HR 0.66; $p<0.0001$), confirmed PSA response rate defined as $\geq 50\%$ reduction in PSA from the pretreatment baseline PSA (29% vs. 5.5%; $p<0.0001$), and objective response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (14.8% vs. 3.3%; $p<0.0001$).¹⁵

Enzalutamide

In the chemo-naïve setting:

- **Recommendation:** Enzalutamide 160 mg per day is recommended as first-line therapy for asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: In asymptomatic or minimally symptomatic patients (defined as pain that is relieved by acetaminophen or a non-steroidal anti-inflammatory), enzalutamide decreased the risk of radiographic progression or death by 81% (HR 0.19; 95% CI 0.15–0.23; $p<0.001$) and the risk of death by 29% (HR 0.71; 95% CI 0.60–0.84; $p<0.001$) as compared to placebo. The benefit of enzalutamide was demonstrated for all secondary endpoints, including time to initiation of cytotoxic chemotherapy, time to first skeletal-related event (SRE), best overall soft tissue response (59% vs. 5%; $p<0.001$), time to PSA progression (HR 0.17; $p<0.001$), and $\geq 50\%$ PSA decline rate (78% vs. 4%; $p<0.001$). Enzalutamide also significantly delayed time to pain progression, time to opiate initiation, and deterioration of the ECOG performance status.^{16,17}

In the post-docetaxel setting:

- **Recommendation:** Enzalutamide 160 mg per day is recommended in patients progressing on or after docetaxel-based chemotherapy (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: In patients previously treated with docetaxel, the trial compared enzalutamide and placebo. The study demonstrated a significant advantage in OS of 4.8 months (18.4 vs. 13.6 months; HR 0.62; $p<0.0001$) and in all secondary endpoints, including confirmed PSA response rate (54% vs. 2%; $p<0.001$), soft-tissue response rate (29% vs. 4%; $p<0.001$), time to PSA progression (8.3 vs. 3.0 months; HR 0.25; $p<0.001$), radiographic PFS (8.3 vs. 2.9 months; HR 0.40; $p<0.001$), and the time to the first SRE (16.7 vs. 13.3 months; HR 0.69; $p<0.001$).¹⁸

- NOTE: The studies in the chemo-naïve setting did not include patients with moderate or severe symptoms; however, abiraterone and enzalutamide may be potential therapeutic options in patients who are deemed chemotherapy-ineligible or refuse chemotherapy (Expert opinion).

II. Chemotherapy

First-line systemic chemotherapy

Docetaxel

- **Recommendation:** Docetaxel 75 mg/m² intravenous (IV) every three weeks with 5 mg oral prednisone twice daily is recommended for patients with mCRPC (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: The TAX-327 study randomized 1006 patients to one of three treatment arms: 1) docetaxel 75 mg/m² IV every three weeks; 2) docetaxel 30 mg/m² weekly for five of six weeks; or 3) control therapy with mitoxantrone.¹⁹ The study report-ed improved survival with docetaxel (every three weeks) compared with mitoxantrone-prednisone (median survival 18.9 vs. 16.5 months; HR 0.76; 95% CI 0.62–0.94; two-sided p=0.009). No OS benefit was observed with docetaxel given on a weekly schedule (HR 0.91; 95% CI 0.75–1.11; two-sided p=0.36). Significantly, more patients treated with docetaxel (every three weeks) achieved a pain response compared with patients receiving mitoxantrone (35% vs. 22%; p=0.01). Quality of life response, defined as a sus-tained 16-point or greater improvement from baseline on two consecutive measurements, was higher with docetaxel given every three weeks (22% vs. 13%; p=0.009) or weekly (23% vs. 13%; p=0.005) compared with mitoxantrone. PSA response rates were also statistically significantly higher with docetaxel compared to mitoxantrone.¹⁹ Although patients received up to 10 cycles of treatment if no progression and no prohibitive toxicities were noted, the duration of therapy should be based on the assessment of benefit and toxicities. Rising PSA alone should not be used as the sole criteria for progression; assessment of response should incorporate clinical and radiographic criteria.

- **Recommendation:** Alternative therapies that have not demonstrated improvement in OS but can provide disease control, palliation, and improve quality of life include weekly docetaxel plus prednisone, and mitoxantrone plus prednisone (**Level 2, Weak recommendation**).
- **Recommendation:** The timing of docetaxel therapy in men with evidence of metastases but without symptoms should be discussed with patients, and therapy should be individualized based on patients' clinical status and preferences (**Level 3, Weak recommendation**).
- **Recommendation:** Patients who do not respond to first-line ADT or who progress clinically or radiologically without significant PSA elevations may have neuroendocrine differentiation. Biopsy of accessible lesions should be considered to identify these patients; these patients should then be treated with combination chemotherapy, such as cisplatin/etoposide or carbo-platin/etoposide (**Level 3, Weak recommendation**).

Second-line systemic chemotherapy

Cabazitaxel

- **Recommendation:** Cabazitaxel is recommended for mCRPC patients pro-gressing on or following docetaxel (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: A phase 3 study comparing cabazitaxel to mitoxantrone in patients previously treated with docetaxel has shown a statistically significant survival advantage.²⁰ This randomized, placebo-controlled trial recruited 755 docetaxel-pretreated CRPC patients. OS was the primary endpoint of the study. Patients were randomized to receive prednisone 10 mg/day with three times weekly mitoxantrone 12 mg/m² or cabazi-taxel 25 mg/m². An advantage in survival emerged in favor of the cabazitaxel group, with a median survival of 15.1 months compared with 12.7 months in the mitoxantrone group (HR 0.70; 95% CI 0.59, 0.83; p<0.0001).^{20A} recent phase 3 study comparing cabazitaxel 25 mg/m²vs. 20 mg/m² resulted in non-inferiority for

cabazitaxel 20 mg/m² with less adverse events. Of note, in the subgroup analysis of patients who had received both docetaxel and abiraterone/enzalutamide, results appeared to favor a higher dose of cabazitaxel.²¹

Other options

- **Recommendation:** For patients who have had a good response to first-line docetaxel, re-treatment with docetaxel can be considered (**Expert opinion, Weak recommendation**).^{22,23}

Hintergrund: Mitoxantrone has not shown any survival advantage but may provide symptomatic relief. Mitoxantrone may be considered a therapeutic option in symptomatic patients with mCRPC in the first- or second-line setting (Expert opinion, Weak recommendation).

III. Bone-targeted therapy

Life-prolonging therapy

Radium-223

- **Recommendation:** Radium-223 every four weeks for six cycles is recommended in patients with pain due to bone metastases and who do not have visceral metastases (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: Radium-223 (previously known as alpharadin) is an intravenous alpha-emitting agent that mimics calcium, preferentially targeting bone metastases. In a random-ized, phase 3 study, radium-223 given every four weeks for six cycles was compared to placebo.²⁰ Radium-223 demonstrated a significant improvement in OS and symptomatic SREs. OS was improved by 3.6 months (HR 0.7; p<0.0001) and symptomatic SREs were delayed by 5.8 months (p<0.0001). The study included patients with symptomatic bone metastases who were post-docetaxel or ineligible for docetaxel.²⁴ The study excluded patients with visceral metastases or lymph node metastases greater than 3 cm. PSA measurements while receiving radium-223 cannot provide evidence of whether patients are benefitting or not. Given the mechanism of action of the drug, alkaline phosphatase appears to be better marker of activity. A phase 3 study in the first-line mCRPC setting compared radium-223 in combination with abiraterone/prednisone vs. abiraterone/prednisone alone and demonstrated no advantage and an increased risk of fractures.²⁵

Recommendation Radium-223 should not be combined with abiraterone. A bone-supportive agent (denosumab or zoledronic acid) should always be used when using radium-223 (**Level 1, Strong recommendation**).

Patients with homologous recombination repair (HRR) mutations

Olaparib

- **Recommendation** Olaparib 300 mg twice daily is recommended for patients with mCRPC and HRR mutation who have progressed on a previous androgen receptor-axis-targeted therapy (ARAT) (**Level 1, Strong recommendation**).

Hintergrund: HRR gene mutations occur in approximately 20–30% of prostate cancers from patients with metastatic disease, with the most common altered gene being BRCA2. Defective HRR renders a cancer susceptible to poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition in a form of synthetic lethality. A randomized, phase 3 trial (**PROfound**) compared the PARP inhibitor, olaparib 300 mg BID, with physician's choice enzalutamide/abiraterone in patients with mCRPC with HRR mutations. Patients with HRR mutations and progression on prior enzalutamide and/or abiraterone with or

without prior exposure to a taxane (docetaxel, cabazitaxel) were eligible. The primary endpoint of the study was radiographic PFS in patients with BRCA1/2 or ATM mutations. Results favored olaparib (7.39 vs. 3.44 months [HR 0.34, 95% CI (0.25, 0.47) $p < 0.001$]). The final results for OS also demonstrated a significant improvement among men with BRCA1/2 or ATM mutations, with a median OS of 19.1 vs. 14.7 months (HR 0.69, 95% CI 0.50, 0.97, $p = 0.02$). Of note, from patients in the physician's choice of enzalutamide/abiraterone arm who progressed, 67% crossed over to receive olaparib. Adjusting for crossover results in a HR 0.42 (95% CI 0.19, 0.91). Other key secondary endpoints include significant improvements in overall measurable response rates of 33.3% vs. 2.3% (odds ratio [OR] 20.86, 95% CI 4.18, 379.18, $p < 0.001$) and delay in pain progression (HR 0.44, 95% CI 0.22, 0.91, $p = 0.0192$). Adverse events were more common in the olaparib arm (anemia, fatigue, nausea, diarrhea), however, patients reported health-related quality of life was improved in the olaparib arm of the study. (Methodikernmerkung: PROfound Studie nicht in LL zitiert)

Zusammenfassung:

2021 CUA-CUOG CRPC guideline summary	
Castration-resistant prostate cancer (CRPC) includes a wide range of disease types: from patients without metastases or symptoms with rising prostate-specific antigen (PSA) levels despite androgen deprivation therapy (ADT) to patients with metastases and significant debilitation due to cancer symptoms.	
Androgen deprivation therapy	
Because androgen receptor remains active in most patients who have developed castration-resistant disease, it is recommended that ADT be continued for the remainder of a patient's life (<i>Strong recommendation</i>).	
II. Chemotherapy-naïve metastatic CRPC (mCRPC) without symptoms or minimally symptomatic	
1. Abiraterone acetate 1000 mg/day plus prednisone 5 mg twice daily is recommended as first-line therapy (<i>Level 1, Strong recommendation</i>). 2. Enzalutamide 160 mg/day is recommended as first-line therapy (<i>Level 1, Strong recommendation</i>). 3. Docetaxel 75 mg/m² every three weeks plus 5 mg oral prednisone twice daily can be offered (<i>Level 1, Strong recommendation</i>). The timing of docetaxel therapy in men with evidence of metastases but without symptoms should be discussed with the patient and therapy should be individualized based on the patient's clinical status and preference.	
III. mCRPC with moderate or severe symptoms	
1. Docetaxel 75 mg/m² every three weeks plus 5 mg oral prednisone twice daily is recommended (<i>Level 1, Strong recommendation</i>). 2. Radium-223 every four weeks for six cycles is recommended in patients with pain due to bone metastases and who do not have visceral metastases (<i>Level 1, Strong recommendation</i>). Radium-223 significantly improved overall survival and reduced symptomatic skeletal-related events in patients with symptomatic mCRPC who had previously received docetaxel chemotherapy or were deemed unfit for docetaxel. 3. Abiraterone acetate 1000 mg/day plus prednisone 5 mg twice daily or enzalutamide 160 mg/day may be considered as first-line therapy in patients who cannot receive or refuse docetaxel (<i>Expert opinion</i>).	
IV. mCRPC who progress after docetaxel-based chemotherapy	
Options with survival benefit 1. Cabazitaxel (25 mg/m²) plus prednisone (5 mg/day) (<i>Level 1, Strong recommendation</i>). 2. Radium-223 every four weeks for six cycles (<i>Level 1, Strong recommendation</i>). 3. If not received prior to docetaxel: i. Abiraterone acetate (1000 mg per day) plus prednisone (5 mg twice daily) (<i>Level 1, Strong recommendation</i>) ii. Enzalutamide (160 mg/day) (<i>Level 1, Strong recommendation</i>) Options with unknown survival benefit 1. Docetaxel plus prednisone re-exposure in patients who have had a previous favorable response to docetaxel may be reasonable (<i>Expert opinion</i>). 2. Mitoxantrone plus prednisone may be offered for palliative pain relief (<i>Expert opinion, Weak recommendation</i>).	
V. Patients with CRPC and bone metastases (includes the pre- or post-chemotherapy settings)	
1. Denosumab (120 mg subcutaneous) or zoledronic acid (4 mg intravenous) every four weeks, along with daily calcium and vitamin D supplementation is recommended to prevent disease-related skeletal complications (<i>Level 1, Strong recommendation</i>).	
VI. Patients with mCRPC and HRR mutation who have progressed on a previous ARAT with or without taxane exposure	
1. Olaparib 300 mg BID	

Referenzen aus Leitlinien

13. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096>
14. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone vs. placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16: 152-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7)
15. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014618>
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1405095>

17. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71: 151-4. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032>
18. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
19. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
20. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)
21. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase 3 study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/ m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in post-docetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-3206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1076>
22. Jankovic B, Beardsley E, Chi KN. Rechallenge with docetaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) after previous docetaxel: A population-based analysis [abstract #196]. 2008 ASCO Genitourinary Symposium; 2008.
23. Eymard J, Oudard S, Gravis G, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: A retrospective, multicentre study. *BJU Int* 2010;106:974-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09296.x>
24. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
25. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Feb 6. [Epub ahead of print]. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30860-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30860-X)

González del Alba A et al., 2020 [13].

SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020)

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline is focused on the systemic treatment of advanced prostate cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; nein (nur 10 Onkologen und keine PatV)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; keine Informationen
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; nein
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Kein Suchzeitraum und keine db angegeben

LoE/GoR

Table 1 Levels of evidence and grades of recommendation

Category, grade	Criteria
Quality of evidence	
I	Evidence from at least 1 properly randomized, controlled trial *
II	Evidence from at least 1 well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytical studies (Preferably from more than 1 centre), or from multiple time-series or dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities based on clinical Experience, descriptive studies, or reports of expert committees
Strength of recommendation	
A	Both strong evidence of efficacy and substantial clinical benefit Support recommendation for use. Should always be offered
B	Moderate evidence of efficacy—or strong evidence of efficacy but only limited clinical benefit—supports recommendation for use Should generally be offered
C	Evidence of efficacy is insufficient to support a recommendation For or against use, or evidence for efficacy might not outweigh adverse consequences (e.g., drug toxicity, drug interactions) or Cost of the chemoprophylaxis or alternative approaches Optional
D	Moderate evidence of lack of efficacy or of adverse outcome supports a recommendation against use Should generally not be offered
E	Good evidence of lack of efficacy or of adverse outcome supports a recommendation against use Should never be offered

Sonstige methodische Hinweise

- Developed based on the consensus of 10 genitourinary medical oncologists, designed by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG)
- Es lässt sich keine Evidenztabelle finden

Empfehlungen:

Definition of castration-resistant prostate cancer (CPRC).

Therapeutic options for nmCRPC

Criteria for selecting the therapeutic sequence in mCPRC

Recommendations:

- Docetaxel—prednisone should be the first option for symptomatic patients who have received ADT alone. For asymptomatic or mildly symptomatic patients, docetaxel, abiraterone—prednisone or enzalutamide are recommended (**I, A**)
- In mCRPC patients who have progressed to docetaxel, abiraterone—prednisone, enzalutamide or cabazitaxel are recommended (**I, A**).
- In mCRPC patients who have progressed to a new generation anti-androgen therapy docetaxel—prednisone are recommended (**I, B**).
- Cabazitaxel is indicated as third line after a sequence of docetaxel and an androgen-signaling-targeted inhibitor (**I, A**).
- In mCRPC patients with symptomatic bone metastases and contraindication or progression to docetaxel, radium-223 may be considered (**I, B**).

Hintergrund: First-line treatment for mCRPC should be decided considering previous treatments and the population of patients that were included in the available trials. According to the TAX327 study [56], docetaxel improves symptoms and OS of patients who progressed to ADT. Symptomatic patients should receive docetaxel as first line, except in

case of contraindication (i.e., hypersensitivity or high risk for toxicity). An increase in OS and symptoms relief has also been demonstrated by adding abiraterone–prednisone or enzalutamide to ADT in asymptomatic or mildly symptomatic patients [57, 58]. No direct comparison between docetaxel, abiraterone, and enzalutamide has been performed to date. Patients with visceral metastases were only included in the pivotal trials of docetaxel and enzalutamide.

Abiraterone–prednisone [59], enzalutamide [60] and cabazitaxel (CBZ) [61] have shown OS benefit in randomized trials after docetaxel. For mCRPC patients who have previously received any new generation AR targeted therapy, the sequence of a different hormone drug failed in demonstrating a survival benefit [62, 63]. Based on the results of TAX327, it seems reasonable to indicate docetaxel in this scenario. The strongest evidence for a third line after docetaxel and a new generation AR targeted therapy comes from the CARD trial that compared cabazitaxel versus the new generation anti-androgen not previously administered [64]. Significant benefit was demonstrated both in PFS (HR: 0.54; 95% CI 0.40–0.73; $p < 0.001$) and OS (HR 0.64; 95% CI 0.46–0.89; $p = 0.008$). According to these results, in absence of contraindication, cabazitaxel should be the third line of choice. In case of contraindication for chemotherapy, exclusive bone metastases and symptomatic disease, radium-223 may be considered, since OS benefit has been demonstrated in mCRPC [65]. The role of new targeted therapies in the sequence is discussed below.

Aggressive variants

Recommendation:

- Platinum-based chemotherapy should be considered the first option in mCRPC with clinicopathological characteristics of AVPC (**II, B**).

Hintergrund: AVPC is sensitive to platinum-based chemotherapies. In a single-arm sequential phase 2 trial, 120 patients with mCRPC and at least one of the seven prior criteria (including neuroendocrine markers on histology or serum) were treated with first-line carboplatin—docetaxel (CD) followed by second-line etoposide—cisplatin (EP). PFS after four courses of CD and EP were 65.4% and 33.8%, respectively. The median OS was 16 months (95% CI 13.6–19.0 m). Neuroendocrine markers did not predict outcome or response to therapy [69]. The same group recently published a phase 1–2 randomized trial of cabazitaxel vs the combination of carboplatin and cabazitaxel in 169 patients with progressive mCRPC, 56% of which met at least one of the prior criteria for AVPC [70]. A maximum tolerated dose of cabazitaxel at 25 mg/ m² and carboplatin of AUC 4 was selected for phase 2. Prespecified subgroup analysis of PFS showed that the combination favored only patients with AVPC criteria (HR 0.58, 95% CI 0.37–0.89, $p = 0.013$).

New strategies in metastatic prostate cancer (MPC)

Recommendations:

- Olaparib is recommended in *BRCA1/BRCA2* mutated mCRPC patients after progression on at least one new generation AR targeted therapy (**I, A**)
- Immune checkpoint inhibitors may be considered in patients with microsatellite instability or mismatch repair deficiency (**II, B**)
- Currently, insufficient evidence is available in mCRPC to recommend Akt inhibitors (**I, C**) or radioligand therapy (**II, B**).

Hintergrund:

The randomized phase III double blind PROfound trial compared the PARP inhibitor olaparib versus abiraterone or enzalutamide in mCRPC patients with deleterious alterations in at least one of 15 genes involved in DDR, and previous treatment with one of these two AR signaling

inhibitor. In this study, 28% of the 2792 samples analyzed harbored an alteration in the HHR pathway. *BRCA2* was the gene most frequently altered (8.7%) followed by *CDK12* (6.3%), *ATM* (5.9%), *CHEK2* (1.2%), and *BRCA1* (1%). In cohort A (patients with *BRCA1*, *BRCA2* or *ATM* alterations), a significant benefit was observed for olaparib in rPFS (7.4 vs 3.6 months; HR 0.34; 95% CI 0.25–0.47). A longer OS was also observed (median OS 18.5 vs 15.1 months; HR: 0.64, 95% CI 0.43–0.97), despite crossover to olaparib in 66% of patients [73, 74]. In the single-arm, phase II TRITON2 trial, Rucaparib showed a 43.5% ORR and 54.8% PSA response rate in *BRCA1/BRCA2* mutated mCRPC patients progressing after AR inhibitors and docetaxel [75].[...]

Loss of *PTEN* results in activation of the AKT pathway. In the phase III IPATential 150 trial, the combination of abiraterone and the AKT inhibitor ipatasertib showed a benefit in rPFS compared to abiraterone (HR 0.77, 95% CI 0.61–0.98; $p = 0.033$) in patients with *PTEN* loss as defined by IHC. Further follow-up and data on the impact on OS will be necessary to elucidate the role of Akt inhibitors in mCRPC.

[...] Pembrolizumab achieves ORR of 5–10% [78]. This drug has been approved for tumors MMR deficiency or MSI independent of the tumor type, accounting for 3–8% of MPC. Theragnostics, defined as the combination of a predictive biomarker with a therapeutic agent [79] is another still investigational promising strategy. Some trials with radioligands and PSMA a type II transmembrane overexpressed on prostatic cancer cells [80] are ongoing to clarify the role of RLT in the treatment algorithm of mCRPC [81].

Referenzen aus Leitlinien

56. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for MPC. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–12.
57. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138–48.
58. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–33.
59. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995–2005.
60. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–97.
61. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–54.
62. Attard G, Borre M, Gurney H, Loriot Y, Andresen-Daniil C, Kallada R, et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol*. 2018;36(25):2639–46.
63. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, Elliott T, Grande E, Melhem-Bertrandt A, et al. Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol*. 2018;74(1):37–45.
64. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2506–18.
65. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213–23.
69. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant-castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:3621–30.
70. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomized, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet*. 2019. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30408-5)
73. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485> (Online ahead of print).

74. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration- resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382:2091–102. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1911 440>.
75. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. J Clin Oncol 2020;2:JCO.20.01035. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01035>.
76. Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic prostate cancer with DNA repair gene alterations. JCO Precis Oncol. 2020;2020(37):355–66.
78. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al: Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. J Clin Oncol. 2019;JCO1901638. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774 688>.
79. Herrmann K, Larson SM, Weber WA. Theranostic concepts: more than just a fashion trend-introduction and overview. J Nucl Med. 2017;58:1S-2S.
80. Haberkorn U, Eder M, Kopka K, et al. New strategies in prostate cancer: prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy. Clin Cancer Res. 2016;22:9–15.
81. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [177 Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19:825–33. [https://doi.org/10.1016/ S1470 -2045\(18\)30198 -0](https://doi.org/10.1016/ S1470 -2045(18)30198 -0).

EAU, 2020 [3].

European Association of Urology (EAU)

Prostate cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

To assist medical professionals in the evidence-based management of PCa.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; This 2021 document presents an update of the 2020 PCa Guidelines publication.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, EMBASE and the Cochrane library April 22, 2020

LoE/GoR

- GRADE

Table 4. EAU Guideline's levels of evidence

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

Table 5. EAU Guideline's grades of recommendation

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

Recommendations

6.5.15 Guidelines for systematic treatments of castrate-resistant disease

Recommendations	Strength rating
Base the choice of treatment on the performance status, symptoms, co-morbidities, location and extent of disease, genomic profile, patient preference, and on the previous treatment for hormone-sensitive metastatic PCa (mHSPC) (alphabetical order: abiraterone, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamide, olaparib, radium-223, sipuleucel-T).	Strong
Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy and are chemotherapy naïve docetaxel with 75 mg/m ² every 3 weeks.	Strong
Offer patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy further life-prolonging treatment options, which include abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide, radium-223 and olaparib in case of DNA homologous recombination repair (HRR) alterations.	Strong
Base further treatment decisions of mCRPC on performance status, previous treatments, symptoms, co-morbidities, genomic profile, extent of disease and patient preference.	Strong
Offer abiraterone or enzalutamide to patients previously treated with one or two lines of chemotherapy.	Strong
Avoid sequencing of androgen receptor targeted agents.	Weak
Offer chemotherapy to patients previously treated with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel.	Strong
Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel and progressing within 12 months of treatment with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Novel agents	
Offer poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors to pre-treated mCRPC patients with relevant DNA repair gene mutations.	Strong

6.5.16 Guidelines for supportive care of castrate-resistant disease

These recommendations are in addition to appropriate systemic therapy.

Recommendations	Strength rating
Offer bone protective agents to patients with mCRPC and skeletal metastases to prevent osseous complications.	Strong
Monitor serum calcium and offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	Strong
Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as intensity-modulated radiation therapy plus image-guided radiation therapy 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

6.6. Summary of guidelines for the treatment of prostate cancer

6.6.3 Guidelines for metastatic disease, second-line and palliative treatments

Recommendations	Strength rating
Metastatic disease in a first-line setting	
M1 patients	
Offer immediate systemic treatment with ADT to palliate symptoms and reduce the risk for potentially serious sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction) to M1 symptomatic patients.	Strong
Offer luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists, especially to patients with an impending spinal cord compression or bladder outlet obstruction.	Weak
Offer surgery and/or local radiotherapy to any patient with M1 disease and evidence of impending complications such as spinal cord compression or pathological fracture.	Strong
Offer immediate systemic treatment to M1 patients asymptomatic from their tumour.	Weak
Discuss deferred ADT with well-informed M1 patients asymptomatic from their tumour since it lowers the treatment-related side effects, provided the patient is closely monitored.	Weak
Offer short-term administration of an older generation androgen receptor (AR) antagonist to M1 patients starting LHRH agonist to reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon.	Weak
Do not offer AR antagonists monotherapy to patients with M1 disease.	Strong
Discuss combination therapy including ADT plus systemic therapy with all M1 patients.	Strong
Do not offer ADT monotherapy to patients whose first presentation is M1 disease if they have no contraindications for combination therapy and have a sufficient life expectancy to benefit from combination therapy and are willing to accept the increased risk of side effects.	Strong
Offer ADT combined with chemotherapy (docetaxel) to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit for docetaxel.	Strong
Offer ADT combined with abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide to patients whose first presentation is M1 disease and who are fit for the regimen.	Strong
Offer ADT combined with prostate radiotherapy (using the doses from the STAMPEDE study) to patients whose first presentation is M1 disease and who have low volume of disease by CHAARTED criteria.	Strong
Do not offer ADT combined with any local treatment (radiotherapy/surgery) to patients with high-volume M1 disease (CHAARTED criteria) outside of clinical trials (except for symptom control).	Strong
Do not offer ADT combined with surgery to M1 patients outside of clinical trials.	Strong
Only offer metastasis-directed therapy to M1 patients within a clinical trial setting or well-designed prospective cohort study.	Strong

Life-prolonging treatments of castration-resistant disease		
	Ensure that testosterone levels are confirmed to be < 50 ng/dL, before diagnosing castration-resistant PCa (CRPC).	Strong
	Counsel, manage and treat patients with metastatic CRPC (mCRPC) in a multidisciplinary team.	Strong
	Treat patients with mCRPC with life-prolonging agents.	Strong
	Offer mCRPC patients somatic and/or germline molecular testing as well as testing for mismatch repair deficiencies or microsatellite instability.	Strong

Systemic treatments of castrate-resistant disease		
	Base the choice of treatment on the performance status (PS), symptoms, co-morbidities, location and extent of disease, genomic profile, patient preference, and on the previous treatment for hormone-sensitive metastatic PCa (mHSPC) (alphabetical order: abiraterone, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamide, olaparib, radium-223, sipuleucel-T).	
	Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy and are chemotherapy naïve docetaxel with 75 mg/m ² every 3 weeks.	Strong
	Offer patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy further life-prolonging treatment options, which include abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide, radium-223 and olaparib in case of DNA homologous recombination repair (HRR).	Strong
	Base further treatment decisions of mCRPC on pre-treatment PS status, previous treatments, symptoms, co-morbidities, genomic profile, extent of disease and patient preference.	Strong
	Offer abiraterone or enzalutamide to patients previously treated with one or two lines of chemotherapy.	Strong
	Avoid sequencing of androgen receptor targeted agents.	Weak
	Offer chemotherapy to patients previously treated with abiraterone or enzalutamide.	Strong
	Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel.	Strong
	Offer cabazitaxel to patients previously treated with docetaxel and progressing within 12 months of treatment with abiraterone or enzalutamide.	Strong
Novel agents		
	Offer poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors to pre-treated mCRPC patients with relevant DNA repair gene mutations.	Strong
Supportive care of castration-resistant disease		
	Offer bone protective agents to patients with mCRPC and skeletal metastases to prevent osseous complications.	Strong
	Monitor serum calcium and offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	Strong
	Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as IMRT plus IGRT 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

Referenzen:

1106. Petrylak, D.P., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470214>
1107. Berthold, D.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18182665>
1108. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213>

1109. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172>
1110. Rathkopf, D.E., et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COUAA-302). *Eur Urol*, 2014. 66: 815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647231>
1111. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341>
1112. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014. 371: 424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730>
1113. Kantoff, P.W., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363: 411. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818862>
1114. Small, E.J., et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809734>
1115. De Bono, J.S., et al. IPATential150: Phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs placebo (pbo) plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 2020. 31: S1142. [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)42332-4/abstract](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)42332-4/abstract)
1116. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e4636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787354>
1117. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*, 2016. 27: 286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578735>
1118. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 70: 675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006332>
1119. Alumkal, J.J., et al. Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 610. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344102>
1120. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774508>
1121. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525>
1122. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579>
1123. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008841>
1124. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706755>
1125. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*, 2014. 5: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495703>
1126. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294853>
1127. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653>
1128. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364: 1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468>

1129. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050>
1130. Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*, 2013. 24: 2402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723295>
1131. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010. 376: 1147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992>
1132. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367: 1187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553>
1133. de Bono, J.S., et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol* 2020. 31: S507. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/final-overall-survivalos-analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patientspts-with-metastatic-c>
1134. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931606>
1135. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016. 34: Abstract 5006. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006
1136. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610>
1137. Di Lorenzo, G., et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. *Anticancer Drugs*, 2013. 24: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044721>
1138. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439694>
1139. European Medicines Agency (EMA). EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>
1140. Smith, M., 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*, 2019. 20: 408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780>
1141. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*, 2017. 71: 656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402060>
1142. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*, 2014. 120: 968. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382803>
1143. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16: 473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534660>
1144. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184630>
1145. Attard, G., et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028657>
1146. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510020>
1147. Mateo, J., et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540>
1148. European Medicines Agency. Lynparza (olaparib). 2014 [access date March 2021]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lyparza>
1149. Abida, W., et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795228>
1150. U.S. Food and Drug Administration grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. 2020 [access date March 2021]. <https://www.fda.gov/drugs/fda-grants-accelerated-approval-rucaparib-brca-mutated-metastaticcastration->

resistant-prostate

1151. Khalaf, D.J., et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1730. <https://www.researchgate.net/publication/337174368>
1152. Miyake, H., et al. Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: e591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063845>
1153. Terada, N., et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol*, 2017. 24: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455853>
1154. Azad, A.A., et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018038>
1155. Kobayashi, T., et al. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759831>
1156. Komura, K., et al. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration-Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. *J Clin Med*, 2019. 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430900>
1157. Matsubara, N., et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naive Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042308>
1158. Maughan, B.L., et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Prostate*, 2017. 77: 33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527643>
1159. de Bono, J.S., et al. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol*, 2018. 74: 37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844372>
1160. Mori, K., et al. Sequential therapy of abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020. 23: 539. <https://www.nature.com/articles/s41391-020-0222-6>
1161. Lavaud, P., et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naive Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2018. 73: 696. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074061>

Alberta Health Services, 2020 [1].

Advanced/ Metastatic Prostate Cancer. *CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-010 Version 2*

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

- Repräsentatives Gremium, aber keine Patientenvertreter*innen; This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta GUTumour Team. Members include surgical

oncologists, radiation oncologists, medical oncologists, nurses, pathologists, and pharmacists.

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

Recherche/Suchzeitraum:

- For the 2018 guideline updates, PubMed was searched; Inclusion criteria: phase III clinical trials, published between January 1, 2010 and June 1, 2018, English language.
- For the 2020 guideline update, selected phase III trials were reviewed by the Alberta GU Tumour group (summarized in table 3 and 4)

Table 3. Resources for Search of Published Guidelines

Guideline Internet Sites
American Society of Clinical Oncology (ASCO)
BC Cancer
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH)
Ontario Health/Cancer Care Ontario (CCO)
European Society of Medical Oncology (ESMO)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Guideline Clearinghouses
Cancer Guidelines Database
CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines
ECRI Guidelines Trust
Guideline International Network (G-I-N)

Table 4. Resources for Search of Primary Literature

Databases
CINAHL - Nursing and allied health literature
Cochrane Library of Systematic Reviews
DynaMed Plus
Embase - Includes more European articles than Medline or PubMed
Medline
PubMed - 6 weeks ahead of Medline; includes citations to articles not yet assigned MESH headings
TripPro - Clinical search engine
UpToDate - Requires subscription
Other Resources
Conference Abstracts
• ASH Annual Meeting Abstracts • San Antonio Breast Cancer Symposium Abstracts
Drug Information
• AHS Provincial Drug Formulary (available on internal intranet only) • Alberta Blue Cross Drug Benefit List • Lexicomp® (requires subscription) • CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)
Society Websites
• Canadian Cancer Society • Canadian Partnership Against Cancer • American Cancer Society
Grey Literature
• Google and Google Scholar • Grey Matters

LoE/GoR

- Critical Appraisal of the Evidence: The Knowledge Management Specialist (KMS) synthesizes the relevant details of the studies included from the literature search into evidence tables. The quality of the evidence is rated by the KMS and reviewed with the Working Group members according to the criteria in Table 5.

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	- evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias - meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	- small RCTs - phase II RCTs - large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	- prospective cohort studies - post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	- retrospective cohort studies - case-control studies - instrument validation studies (<i>note: could be level III, based on size of population, methods</i>)
V	- studies without a control group - case reports - expert opinions - review articles or narrative reviews - Delphi studies - cross-sectional studies (<i>interviews, focus groups, surveys</i>)

- **Formulating and Rating the Recommendations:** The Working Group members formulate the guideline recommendations based on existing published guidelines and the evidence synthesized by the KMS blended with expert clinical experience and local context. They may decide to adopt the recommendations of another institution without any revisions, adapt the recommendations of another institution with revisions, or develop their own recommendations; this decision may be based on the guideline questions, as well as the volume, quality, relevance, and novelty of existing guidelines. Beginning in late 2019, ratings of the strength of the recommendations will be included in all newly developed or updated CPGs, to better align with the standards outlined by the Institute of Medicine.² These ratings take into consideration the description of known benefits and possible harms, the available evidence and confidence in the quality and consistency of this evidence, and a discussion of the role of clinical experience, values and opinions of the Working Group members. The strength of the recommendations is rated by the Working Group members according to the criteria in Table 6

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

The criteria in Tables 5 and 6 were adapted from the Infectious Diseases Society of America³ and the European Society for Medical Oncology (ESMO).

Sonstige methodische Hinweise

- Die Literaturstellen 54,55 sind nicht im Inhaltsverzeichnis der LL 2020 gelistet und können nicht überprüft werden.

Empfehlungen

Castrate Resistant Metastatic Disease (Stage M0, M+)

Castrate resistant disease is defined as either clinical, biochemical, or radiographic disease progression in the presence of castrate level (<1.7nmol/L) testosterone levels.

Management of M+ Disease

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

2. Systemic Therapy

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

A. 1st line options:

- i Abiraterone acetate 1g oral daily in combination with prednisone 5 mg oral twice daily (COUGAR 302) can be used prior to docetaxel.^{16,17}
- ii Docetaxel 75mg/m² IV every 3 weeks in combination with prednisone at a dose of 5 mg twice daily.⁵⁴
- iii Enzalutimide 160mg oral daily can be used prior to docetaxel (PREVAIL).¹⁸

B. 2nd line options:

- i. Post progression on docetaxel chemotherapy:
 - a. Abiraterone acetate¹⁹ or enzalutamide²⁰
 - b. Cabazitaxel IV every 3 weeks in combination with prednisone 10 mg oral daily.⁵⁶
 - 20 mg or 25 mg can be considered, as the PROSELICA trial²¹ demonstrated that 20 mg dose was non-inferior to the 25 mg dose and was associated with decreased toxicity.
 - c. Radium 223 can be given to patients with symptomatic bony metastatic CRPC without visceral metastases (ALSYMPCA).^{22,23} Ra 223 is administered upon referral to nuclear medicine and given at a dose of 50 kBq (1.35 microcurie) per kg body weight at 4 week intervals for a total of 6 injections. Radium 223 is not funded or available in Alberta.
- ii. Post progression on Abiraterone or Enzalutamide
 - a. Docetaxel chemotherapy

C. Subsequent lines:

- i. Sequencing with another agent listed above not previously used.
- ii. Optimal sequencing of these agents is unknown.
 - a. If a patient has already received docetaxel and one ARAT, the CARD trial²⁴ would suggest that cabazitaxel would be the preferred subsequent agent provided the patient is medically fit for therapy.
- iii. Docetaxel re-challenge or Mitoxantrone 12mg/m² every 3 weeks in combination with prednisone 5 mg oral twice a day may provide palliation.

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

3. Palliative Radiotherapy

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

Management of Oligometastatic Disease

1. Radiotherapy to the prostate

A. The STAMPEDE trial ²⁵ failed to demonstrate improvement in overall survival after radiotherapy in newly diagnosed metastatic prostate cancer.

- i. However, pre-specified subgroup analysis of patients with low metastatic burden (by CHAARTED clinical trial criteria) demonstrated an improvement in overall survival with radiotherapy to the prostate compared to standard of care (81% vs. 73% OS at 3 years; HR:0.68, 95%CI: 0.52-0.90).
- ii. Discussion in multidisciplinary tumour group meetings is advised if radiotherapy is being considered.

Follow-up

- Patients on docetaxel, abiraterone, enzalutamide, or cabazitaxel should be monitored as per standard protocols. At a minimum, PSA response should be evaluated 12 weeks after starting treatment.
- Once therapy with one of these agents has been discontinued, patients should be assessed for further therapy.
- Repeat staging investigations are recommended at the time of progression.
- Duration: as clinically indicated

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

Drug	Trial Name	Indication	Arms of Study	PFS	p-value	Median OS	p-value
Abiraterone ^{19,27}	COU-AA-301 (NCT00638690)	Post Docetaxel	5 mg of prednisone twice daily with 1000mg (4x 250mg) of abiraterone acetate (797 patients) or placebo (4x 250mg) daily	Abiraterone group: 5.6mo Placebo: 3.6 mo	p<0.001	Abiraterone group: 14.8mo Placebo: 10.9mo Median follow-up: 12.8mo	p<0.001, HR: 0.65, 95%CI: 0.54-0.77
Abiraterone ^{16,17}	COU-AA-302 (NCT00887198)	Pre Docetaxel	Abiraterone acetate 1000mg (4 x 250mg) plus prednisone (5mg twice daily) (544 patients) vs placebo plus prednisone (544 patients)	Radiographic PFS Abiraterone group: 16.5mo vs placebo: 8.2mo median follow-up 22.2mo	p<0.0001, HR: 0.52, 95%CI: 0.45-0.61	Abiraterone: 35.3mo Placebo: 30.1 mo	p<0.0037 HR: 0.80; 95%CI: 0.69-0.93
Enzalutamide ¹⁸	PREVAIL (NCT01212991)	Pre Docetaxel	872 in the enzalutamide group, 845 in the placebo group	Radiographic PFS at 12 months was 65% in the enzalutamide group compared to 14% in the placebo group	p<0.001, HR: 0.19, 95%CI: 0.15-0.23	OS was 72% (626 patients) in the enzalutamide group vs 63% (532 patients) in the placebo group	p<0.001, HR: 0.71, 95%CI: 0.60-0.84
Enzalutamide ^{20,28}	AFFIRM (NCT00974311)	Post Docetaxel	Enzalutamide 160mg once daily (four capsules) (800 patients) vs placebo (399 patients)	Radiographic PFS Enzalutamide group: 8.3mo Placebo: 2.9mo	p<0.001, HR: 0.40	Enzalutamide group: 18.4mo Placebo: 13.6mo	p=0.0151, HR: 0.79, 95%CI: 0.66-0.95
Docetaxel ^{29,32}	TAX 327	Metastatic CRPC	Docetaxel 75 mg/m ² q3 weekly + prednisone 5 mg bid vs. Mitoxantrone 12 mg/m ² + prednisone 5 mg bid (3rd arm of weekly docetaxel demonstrated no benefit)	N/A	N/A	Docetaxel 18.9 vs Mitoxantrone 16.5 months	p=0.009, HR: 0.76, 95%CI: 0.62-0.94
Cabazitaxel ^{33,34}	TROPIC (NCT00417079)	Post Docetaxel	10mg oral prednisone daily and 12mg/m ² mitoxantrone intravenously over 15-30min (377 patients) or 25 mg/m ² cabazitaxel intravenously over 1h (378 patients) every 3 weeks	cabazitaxel group: 2.8mo mitoxantrone group: 1.4mo	p<0.0001, HR: 0.74 95%CI: 0.64-0.86	Cabazitaxel group: 15.1mo Mitoxantrone group: 12.7mo	p<0.001, HR: 0.63, 95%CI: 0.53-0.75
Sipuleucel-T (Not Health Canada Approved) ³⁵	IMPACT (NCT000065442)	Asymptomatic or minimally symptomatic CRPC	Sipuleucel-T (341 patients) vs placebo (171 patients).	Similar	p=0.40, HR: 0.92, 95%CI: 0.75-1.12	Sipuleucel-T group: 25.8mo Placebo: 21.7mo	p=0.03, HR: 0.78, 95%CI: 0.61-0.98
Radium-223 (Xofigo) ^{22,23}	ALSYMPCA (NCT00699751)	Post docetaxel or non-docetaxel candidates	Radium-223- six injections (1 every 4 weeks), 50kBq/kg of body weight, intravenously vs matching placebo	Time to First Symptomatic Skeletal Event (median): Radium-223: 15.6mo Placebo: 9.8mo	p<0.001, HR: 0.66, 95%CI: 0.52-0.83	Radium-223: 14.9mo Placebo: 11.3mo	p=0.03, HR: 0.78, 95%CI: 0.61-0.98

Referenzen

- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013 Jan 10;368(2):138-148.
- Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014 Nov;66(5):815-825.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014 Jul 31;371(5):424-433.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May 26;364(21):1995-2005.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 27;367(13):1187-1197.
- Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Geczi L, Ford D, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017 Oct 35(28): 3198-3206
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 Jul 18;369(3):213-223.
- Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014 Jun;15(7):738-746.
- de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019 Dec 381: 2506-2518
- Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2018 Dec 392(10162): 2353-2366.

ASCO, 2017 [24].

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Do second-line hormonal therapies play a role in the treatment of chemotherapy-naïve men with castration-resistant prostate cancer (CRPC)?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The search included the MEDLINE (PubMed: 1985 through June 2015), and Cochrane Library databases (www.cochranelibrary.com to May 31, 2014). Conference proceedings from the 2010-2015 ASCO Annual and Genitourinary meetings were also searched for randomized controlled trials reporting on outcomes of interest

LoE

Guide for Rating Quality of Evidence

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Fragestellungen und Empfehlungen

1. Should a castrate state be maintained in patients who develop CRPC?

PCO 1. For men who develop CRPC despite castrate levels of testosterone:

- Patients should be maintained in a castrate state indefinitely. This PCO is based on indirect scientific evidence and current understandings of disease progression mechanisms in prostate cancer. A discussion with patients about the limited nature of available scientific evidence and the balance among potential harms, benefits, costs, and patient preferences is essential when planning treatment.
- A castrate state should be maintained through orchiectomy or pharmacologic castration (e.g., luteinizing hormone–releasing hormone [LHRH] agonists/antagonists, antiandrogens).

Literature review and analysis

No randomized controlled trials (RCTs) met the sample size inclusion criteria. Within the supplementary literature, one small RCT suggested a cost and potential cause-specific survival advantage for intermittent versus continuous androgen blockade in men who develop CRPC (who have not had an orchiectomy), but the study was not adequately powered.³⁰ However, retrospective post hoc analyses of a prospective series reported that eugonadal or superphysiologic levels of testosterone are associated with a risk of progression and death in men with CRPC.²⁹ Multiple adverse effects and harms were reported with ADT, including hot flashes, fatigue, impotence, gynecomastia, loss of libido, osteoporosis, and a risk for metabolic syndrome.³¹⁻³³

Clinical interpretation

Maintenance of a castrate state through orchiectomy or pharmacologic castration in patients who develop CRPC despite castrate levels of testosterone is suggested, which is supported by current understandings of disease progression mechanisms³⁴ and agrees with published guidelines.³⁵⁻³⁷ RCTs are needed, such as the ongoing German SPARE trial of abiraterone acetate plus LHRH therapy versus abiraterone acetate–

sparing LHRH therapy in chemotherapy-naïve patients with progressive CRPC, to measure the clinical benefit of continued ADT (LHRH therapy) during second-line hormonal therapy (ClinicalTrials.gov identifier NCT02077634).

Table 2. Results of Phase III Randomized Trials

First Author	No. of Patients	Treatment Arms (active agents)	Patient Outcomes				
			PSA Decline $\geq 50\%$, %	Objective Response, %			Median Survival, Months
				CR	PR	SD	
Ryan ^{21,22}	542	Prednisone/placebo	24	16	69	8.3	30.3
	546	Prednisone/abiraterone acetate	62	36	61	16.5	34.7
			$P < .001$	$P < .001$		$P < .001$	$P < .01$
Beer ²³	845	Placebo	3	1	4	3.9	30.2*
	872	Enzalutamide 160 mg/d PO	78	20	39	Not reached (but at 12 months, 81% risk reduction)	32.4*
			$P < .001$	$P < .001$		$P < .001$	$P < .001$
Shamash ²⁴ †	136	Dex/DES—immediate	66	NR	NR	NR	19.4
	133	Dex/DES—delayed	64	NR	NR	NR	18.8
Small ²⁵ †	132	AAWD	11	2	NR	NR	16.7
	128	AAWD/ketoconazole	27	20	NR	NR	15.3
			$P = .002$	$P = .02$			
Fossa ²⁶ †	101	Prednisone	9	NR	NR	NR	3.4
	100	Flutamide	10	NR	NR	NR	2.3
Dawson ²⁷ †	73	Megestrol acetate—low dose	14	NR	3	30	3.8
	76	Megestrol acetate—high dose	9	NR	1	37	4.3

Abbreviations: AAWD, antiandrogen withdrawal; CR, complete response; DES, diethylstilbestrol; Dex, dexamethasone; LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PO, orally; PR, partial response; PSA, prostate-specific antigen; SD, stable disease.
 *Including the 116 additional deaths after enzalutamide was offered to eligible patients receiving placebo, at 18 months, estimated median overall survival was 31 months (placebo) versus not yet reached (enzalutamide) (hazard ratio = 0.73; 95% CI, 0.63 to 0.85; $P < .001$); a 27% risk reduction following crossover.
 †Patients were enrolled before AAWD; only 15 such patients were enrolled before protocol change.

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 end points, including median time to opiate use, chemotherapy initiation, performance status deterioration, and PSA progression (v prednisone alone). The drugs are also well tolerated.
- Enzalutamide should be offered because it significantly improves rPFS and OS. Secondary end points are also improved, including time to initiation of cytotoxic chemotherapy, risk of a first skeletal-related event, complete or partial soft tissue response, time to PSA progression, time to deterioration in quality of life, and decline in PSA of $\geq 50\%$ from baseline (v placebo). The drug is also well tolerated.
- Alternative treatment options include immunotherapy (sipuleucel-T),¹¹ chemotherapy (docetaxel and prednisone),⁹ and radium-223.
- If none of these therapies can be obtained or tolerated by the patient, other antiandrogens, prednisone, and ketoconazole/ hydrocortisone may be offered because they provide modest clinical benefits in this population, but no survival benefits have been established.
- Other alternative treatment options include enrollment in a clinical trial and observation.
- No evidence provides guidance about the optimal order of hormonal therapies after second-line hormonal therapy for patients with M1 CRPC. The panel was unable to come to a consensus about sequencing.

- Other second-line hormonal therapy options where results from phase III trials are pending are not suggested. • Palliative care should be offered to all chemotherapy-naïve men with M1 CRPC, particularly to those who exhibit symptoms or decreased quality of life.²⁰

Literature review and analysis

Three phase III RCTs identified in the systematic review provide the evidence base to inform this PCO.^{21,23,25} An RCT (COU-AA-302) of abiraterone acetate plus prednisone administered in chemotherapy-naïve men with primarily asymptomatic metastatic CRPC resulted in a statistically significant rPFS benefit compared with placebo and prednisone (median rPFS, 16.5 v 8.3 months; HR, 0.53; 95% CI, 0.45 to 0.62; P < .001). Time to opiate use, chemotherapy initiation, performance status deterioration, and PSA progression also were significantly longer in the abiraterone acetate arm (P < .01).²¹ After a median follow-up of 49.2 months, abiraterone acetate plus prednisone significantly prolonged OS (median, 34.7 v 30.3 months; HR, 0.81; 95% CI, 0.70 to 0.93; P = .0033) with an acceptable toxicity profile.⁴¹ Similar OS and rPFS benefits for abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone were seen among men age ≥ 75 years.⁴²

An RCT23 (PREVAIL) compared enzalutamide (160 mg oral) versus placebo administered in chemotherapy-naïve men with cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate with documented asymptomatic or mildly symptomatic metastases who had PSA progression, radiographic progression, or both in soft tissue or bone, despite receipt of LHRH analog therapy or orchiectomy. The trial was stopped early as a result of significantly improved survival results for patients administered enzalutamide, with an 81% reduction in the risk of radiographic progression or death at 12 months (HR, 0.19; 95% CI, 0.15 to 0.23; P < .001) and a 29% reduction in the risk of death at 18 months (HR, 0.71; 95% CI, 0.60 to 0.84; P < .001) as well as significantly improved time to initiation of chemotherapy, reduction in risk of first skeletal event, time to PSA progression, and response rate combined with an acceptable toxicity profile. Similar OS and rPFS benefits for enzalutamide were seen among men age ≥ 75 years.⁴³ With respect to patient-reported outcomes,⁴⁴ median time to deterioration in Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate total score was significantly longer for patients administered enzalutamide (11.3 months; 95% CI, 11.1 to 13.9 months) than placebo (5.6 months; 95% CI, 5.5 to 5.6 months; HR, 0.62; 95% CI, 0.54 to 0.72; P < .001). A significantly greater proportion of patients administered enzalutamide (v placebo) reported clinically meaningful improvements in the Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate total score (40% v 23%), the EuroQual Group Health Questionnaire utility index (28% v 16%), and the visual analog scale (27% v 18%; all P < .001).

In an open-label extended analysis of 787 of the 1,717 patients enrolled in the PREVAIL study, rPFS (as a post hoc analysis only) and OS were revisited after the prespecified number of deaths for the final analysis (n = 784) was reached.⁴⁵ With the inclusion of data from 5 months postcrossover for the placebo group, the median follow-up was 31 months. By this point, 52% of the original 872 patients in the enzalutamide arm and 81% of the original 845 in the placebo arm had received subsequent antineoplastic therapies (chemotherapy, abiraterone acetate, sipuleucel-T, or radium-223 dichloride) known to affect survival. Similar statistics were not provided for patients in the open-label extended analysis only. Nevertheless, patients who had been treated with enzalutamide had a 23% reduced risk of death compared with those treated with placebo (35.3 v 31.3 months; HR, 0.77; 95% CI, 0.67 to 0.88; P < .001). In the post hoc analysis, enzalutamide reduced the risk of radiographic progression or death by 68% compared with placebo (20.0 v 5.4 months; HR, 0.32; 95% CI, 0.28 to 0.37; P < .001).

In the supplemental literature, two related phase II trials (TERRAIN and STRIVE) compared enzalutamide (160 mg/day) to the antiandrogen bicalutamide (50 mg/day) for safety and efficacy among chemotherapy-naïve men with asymptomatic or mildly symptomatic progressive disease during treatment with ADT.^{38,46} As mentioned under Research Question 2, **STRIVE** included patients with either M0N0/1 (n = 139) or M1N1 (n = 257) disease.³⁸ For the asymptomatic or mildly symptomatic M1 population, median PFS was significantly longer for enzalutamide (16.5 months) versus bicalutamide (5.5 months; HR, 0.24; 95% CI, 0.17 to 0.34). Patients with M1 disease treated with enzalutamide also had significantly greater PSA response (P < .001) irrespective of the definition of complete response (PSA decline ≥ 50% [or 90%] from baseline). Unlike STRIVE, TERRAIN randomly assigned only patients with M1 disease and radiographically confirmed metastases (n = 184 enzalutamide; n = 191 bicalutamide) but found similar results for the M1 population. Median PFS was significantly longer for enzalutamide (15.7 months) than for bicalutamide (5.8 months; HR, 0.44; 95% CI, 0.34 to 0.57; P < .001).

Although both are important phase II studies, neither STRIVE nor TERRAIN was designed to compare OS among patients with clinically defined CRPC. Thus, the question of whether earlier treatment with enzalutamide improves survival compared with the current practice of later treatment cannot be answered, but the similarity in results for PFS between the two studies is encouraging.

The remaining phase III randomized trials included a mix of asymptomatic and symptomatic patients^{24,25,27} or all symptomatic patients.²⁶ No significant differences in survival outcomes were reported between treatment groups. However, Small et al²⁵ found that patients randomly assigned to AAWD and ketoconazole (AAWD/K) experienced higher rates of PSA decline ≥ 50% (27% v 11%; P < .001) and objective response (20% v 2%; P = .02) compared with those who underwent AAWD alone.²⁵ Of patients randomly assigned to AAWD who later had ketoconazole, the total PSA response rate was similar to those who received immediate AAWD/K, whereas the objective response rate was lower in those who received sequential therapy compared with immediate AAWD/K. The 11% PSA response results with AAWD alone varied from prior phase I and II studies that reported it as high as 40%. This lower rate may reflect shorter patient exposure to antiandrogens than in earlier reports.⁴⁷ In contrast, the 20% PSA response rate detected in the ketoconazole intervention arm is in line with a study by Trump et al⁴⁸ of 38 patients with CRPC and radiographic metastases treated with high-dose ketoconazole (400 mg three times a day) plus hydrocortisone wherein an objective response was observed in 17% of evaluable patients.

One additional phase III trial was identified in the systematic review of orteronel plus prednisone versus placebo among chemotherapy-naïve men with metastatic CRPC. The study does not inform our recommendations because of a lack of improvement in OS and a high adverse event rate (46%). Orteronel is no longer under development for treatment of metastatic CRPC.⁴⁹ In the trials of prednisone versus flutamide,²⁶ high- versus low-dose megestrol acetate,²⁷ and diethylstilbestrol versus bicalutamide (single-facility phase II trial),²⁹ no meaningful objective differences in outcomes were detected between treatment groups. Three members of the Consensus Panel reported the use of high-dose bicalutamide in this setting, but data suggest possible excess mortality associated with this dose in a related context.⁵⁰

No evidence provides guidance about the optimal order of second-line hormonal therapies for patients with M1 CRPC. In the trial by Ryan et al,²¹ significant PFS and OS advantages and delay in clinical decline were detected in favor of abiraterone/prednisone compared with prednisone alone. A PSA response was seen in 62% of patients in the abiraterone treatment arm. The Beer et al²³ trial of enzalutamide versus placebo, which reported early significant rPFS and OS advantages, found a PSA decline of > 50% in 78% of men in the

enzalutamide arm. A similar PSA response also has been reported in the phase III randomized trial that compared dexamethasone and aspirin with either immediate or delayed diethylstilbestrol.²⁴ (AAWD/K produced greater PSA and objective responses than AAWD alone but no differences in OS, and 21% of patients experienced a grade 3 and 4 adverse event.²⁵ Because ketoconazole usually is given with low-dose corticosteroids, this may influence PSA response. In the control arm of Ryan et al,²¹ PSA response was seen in 24% of patients who received prednisone alone. In the Nakabayashi et al⁵¹ retrospective review of 138 patients started on low-dose ketoconazole (200 mg three times a day), 28% had a PSA response. Fifty-five patients (40%) subsequently received high-dose ketoconazole (400 mg three times a day); 13% had an additional PSA response (P value not reported). In general, high-dose ketoconazole was associated with a greater risk of adverse effects, and six patients (11%) discontinued therapy as a result of worsening or new adverse effects from high-dose therapy. For patients who could not tolerate high-dose ketoconazole therapy, low-dose ketoconazole had similar efficacy.⁵¹)

ASCO issued a systemic therapy guideline in 2014⁹ that supports the use of immunotherapy (sipuleucel-T)¹¹ or chemotherapy (docetaxel and prednisone) in men with metastatic CRPC. The use of radium-223 was recommended for men with bone metastases.⁵² Consult that guideline for the full recommendations.

Clinical interpretation:

For chemotherapy-naïve patients who develop CRPC and have radiographic evidence of metastases, two second-line hormonal therapy options are supported by strong clinical trial evidence and are well tolerated. Abiraterone acetate plus prednisone extends rPFS and OS in addition to a variety of secondary end points, such as median time to opiate use, chemotherapy initiation, performance status deterioration, and PSA progression.

According to the manufacturer's warnings and precautions,⁵³ abiraterone acetate should be used with caution in patients with a history of cardiovascular disease. Drug safety was not established in patients with a left-ventricular ejection fraction < 50% or with New York Heart Association class II to IV disease. Abiraterone acetate can cause hypertension, hypokalemia, and fluid retention. Low risks of adrenocortical insufficiency or hepatotoxicity also are associated with abiraterone acetate use. A low risk of seizure associated with enzalutamide use exists⁵⁴; however, among chemotherapy-naïve patients, the risk (0.1%) was similar between those who received enzalutamide and those who received placebo. Posterior reversible encephalopathy syndrome also has been associated with enzalutamide use, which required discontinuation of the drug.

According to the 2014 ASCO systemic therapy guideline for men with metastatic CRPC,⁹ other treatment options include immunotherapy (sipuleucel-T) or chemotherapy (docetaxel and prednisone). The systemic therapy guideline specifically recommends radium-223 for men with bone metastases.⁵² If none of the aforementioned hormonal therapy, immunotherapy, or chemotherapy options can be tolerated and/or accessed, other antiandrogens, prednisone, and ketoconazole/hydrocortisone may be offered. Enrollment in a clinical trial is always an option. The goal of treatment is symptom relief with extension and quality of life and deferral of chemotherapy for as long as possible. Palliative care should not be overlooked, particularly for patients who exhibit symptoms or decreased quality of life.²⁰

Referenzen aus Leitlinien:

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
Link, Google Scholar

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 Crossref, Medline, Google Scholar

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 Link, Google Scholar
21. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368:138-148, 2013 Crossref, Medline, Google Scholar
23. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424-433, 2014 Crossref, Medline, Google Scholar
24. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, et al: A multi-centre randomised phase III trial of dexamethasone vs dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: Immediate vs deferred diethylstilbestrol. *Br J Cancer* 104:620-628, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar
25. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al: Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 22:1025-1033, 2004 Link, Google Scholar
26. Fosså SD, Slee PH, Brausi M, et al: Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: A phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 19:62-71, 2001 Link, Google Scholar
27. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, et al: A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B Study 9181. *Cancer* 88:825-834, 2000 Crossref, Medline, Google Scholar
29. Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, et al: Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: A prospective randomized trial. *Urol Int* 75:217-221, 2005 Crossref, Medline, Google Scholar
38. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al: Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: The STRIVE trial. *J Clin Oncol* 34:2098-2106, 2016 Link, Google Scholar
41. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:152-160, 2015 Crossref, Medline, Google Scholar
42. Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF, et al: Efficacy and safety of abiraterone acetate in elderly (75 years or older) chemotherapy naïve patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 194:1277-1284, 2015 Crossref, Medline, Google Scholar
44. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, et al: Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): Results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:509-521, 2015 Medline, Google Scholar
45. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al: Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: Extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 71:151-154, 2017 Google Scholar
47. Scher HI, Kelly WK: Flutamide withdrawal syndrome: Its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11:1566-1572, 1993 Link, Google Scholar
48. Trump DL, Havlin KH, Messing EM, et al: High-dose ketoconazole in advanced hormone-refractory prostate cancer: Endocrinologic and clinical effects. *J Clin Oncol* 7:1093-1098, 1989 Link, Google Scholar
49. Saad F, Fizazi K, Jinga V, et al: Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): A double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 16:338-348, 2015 Crossref, Medline, Google Scholar
50. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al: Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 172:1871-1876, 2004 Crossref, Medline, Google Scholar
51. Nakabayashi M, Xie W, Regan MM, et al: Response to low-dose ketoconazole and subsequent dose escalation to high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 107:975-981, 2006 Crossref, Medline, Google Scholar
52. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213-223, 2013 Crossref, Medline, Google Scholar
53. ZYTIGA [package insert]. Horsham PJB, Inc, 2012 Google Scholar
54. XTANDI [package insert]. San Francisco CAPU, Inc Google Scholar

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2021)
am 23.04.2021**

#	Suchfrage
1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 23.04.2021

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh] AND neoplasm metastasis[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	(#2 AND #3) AND (advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR oligometastatic[tiab])
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR

#	Suchfrage
	scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	((#6) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) -- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610875/

Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.04.2021 ¹

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[mh]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	((((#5) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

Referenzen

1. **Alberta Provincial GU Tumour Team.** Advanced/metastatic prostate cancer; version 2 [online]. 07.2020. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2018. [Zugriff: 26.04.2021]. (Clinical practice guideline; Band GU-010). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu010-met-prostate.pdf>.
2. **Cassinello J, Domínguez-Lubillo T, Gómez-Barrera M, Hernando T, Parra R, Asensio I, et al.** Optimal treatment sequencing of abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2021;93:102152.
3. **European Association of Urology (EAU).** Prostate cancer; Update 2021, Version 3 [online]. Arnheim (NED): EAU; 2021. [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Prostatakarzinom) vom 17. Oktober 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3990/2019-10-17_AM-RL-XII_Radium-223-dichlorid_D-455.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) vom 3. Juni 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4857/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2013 - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-60/2013-07-04_Geltende-Fassung_Abirateronacetat_nAWG_D-056.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-152/2015-06-18_Geltende-Fassung_Enzalutamid_nAWG_D-146.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Sipuleucel-T [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 26.04.2021]. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-143/2015-03-19_Geltende-Fassung_Sipuleucel-T_D-139.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2014 - Enzalutamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-76/2014-02-20_Geltende-Fassung_Enzalutamid_D-073.pdf.
 10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 29. März 2012 - Abirateronacetat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-19/2012-03-29_Geltende-Fassung_Abirateronacetat_D-023.pdf.
 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 29. März 2012 - Cabazitaxel [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-10/2012-03-29_Geltende-Fassung_Cabazitaxel_D-003.pdf.
 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus; Anlage II: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind, 2.1 Protonentherapie beim Prostatakarzinoms; Fassung vom 21. März 2006, veröffentlicht im BAnz. Nr. 111 (S. 4466) 2006, zuletzt geändert am 20. November 2020 in Kraft getreten am 20. Februar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/58/>; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1713/QS-Ma%C3%9Fnahmen_Protonen_Prostata_2018-09-20_iK-2018-12-13.pdf.
 13. **González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, et al.** SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). Clin Transl Oncol 2021;23(5):969-979.
 14. **Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaor I, Borgmann H, Surcel C, et al.** Health-related quality of life in patients with advanced prostate cancer: a systematic review. Eur Urol Focus 25.02.2020 [epub ahead of print].
 15. **Leal F, García-Perdomo HA.** Effectiveness of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic prostate cancer: systematic review and meta-analysis. Clin Genitourin Cancer 2019;17(3):e627-e644.
 16. **Lee HY, Chen HL, Teoh JY, Chen TC, Hao SY, Tsai HY, et al.** Abiraterone and enzalutamide had different adverse effects on the cardiovascular system: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. Prostate Cancer Prostatic Dis 2021;24(1):244-252.
 17. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinoms; Leitlinienreport, Version 6.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 17.05.2021]. URL:

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLm_S3_Prostatakarzinom_2021-05.pdf.
18. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prostatakarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 6.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-05.pdf.
 19. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Prostate Cancer; Version 2.2021 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 26.04.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
 20. **Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE, Gleave M, Kapoor A, et al.** 2021 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2021;15(2):E81-e90.
 21. **Sari Motlagh R, Quhal F, Mori K, Miura N, Aydh A, Laukhtina E, et al.** The Risk of new onset dementia and/or alzheimer disease among patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2021;205(1):60-67.
 22. **Tan G, Xuan Z, Li Z, Huang S, Chen G, Wu Y, et al.** The efficacy and safety of abiraterone acetate in patients with high-risk prostate cancer: a meta-analysis based on six randomized control trials. *Transl Androl Urol* 2020;9(4):1691-1699.
 23. **Ternov KK, Nolsøe AB, Bratt O, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, et al.** Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021.
 24. **Virgo KS, Rumble RB, Singer EA.** Second-line hormonal therapy for men with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Summary. *J Oncol Pract* 2017;13(7):459-461.
 25. **Wang X, Hui Y, Wang S, Hu X, Yu X, Wang W, et al.** Comparison of effectiveness and safety outcomes of abiraterone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2020;23:451-461.
 26. **Wang X, Yang H, Hu X, Wang W, Yu X, Wang S, et al.** Comparing the clinical efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Oncol Pharm Pract* 2021;27(3):614-622.
 27. **Zhang Q, Huang J, Xie C, Wu T.** Adjuvant chemotherapy in high-risk prostate cancer patients after primary local therapy: Recurrence, metastasis, and survival: a meta-analysis. *Urol Int* 2021:1-8.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-174

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Nach Vortherapie mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) und einer Taxan-basierten Chemotherapie hängt das Vorgehen wesentlich vom Leidensdruck, der Dynamik der Erkrankung, der Biologie einschließlich molekulopathologischer Veränderungen, der Komorbidität und der Vortherapie ab. Daraus ergibt sich ein patientenindividuelles Vorgehen auf der Basis von Best Supportive Care einschl. osteoprotektiver Therapie unter Berücksichtigung von:

- Chemotherapie, an erster Stelle Cabazitaxel
- Androgen Receptor Targeted Agent (AbiA, ARDT, new hormonal agent); Wechsel auf eine andere, bisher nicht eingesetzte Substanz
- ²²³Radium
- Olaparib bei gBRCA1/2 Mutationen.

Der therapeutische Standard PSMA-positiver Patienten orientiert sich am allgemeinen Behandlungsstandard. Dabei ist der Nachweis PSMA-speichernder Metastasen im PSMA-PET/CT oder MRT allerdings eine Voraussetzung für eine PSMA-gerichtete Behandlung (z.B. Lutetium oder Aktinium PSMA-Liganden-Therapie).

Kontakt Daten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind

Stand des Wissens

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

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.

Die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie zur Therapie von Patienten mit mCRPC, Progress nach Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (ARTA) und einem Taxan sind [2]:

Kontakt Daten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie		
Indikation gemäß Beratungsantrag Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind		
7.43	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [852]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
7.44	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind

7.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer <i>BRCA1/2</i> Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	
Level of Evidence 1-	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.46	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Cabazitaxel • Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49 .	
Level of Evidence 1+	Literatur: [861–868]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie		
Indikation gemäß Beratungsantrag Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind		
7.47	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann (alphabetische Reihenfolge) • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder • Enzalutamid angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: Abirateron: [861,862] Enzalutamid [864]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie		
Indikation gemäß Beratungsantrag Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind		
7.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [865]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie		
Indikation gemäß Beratungsantrag Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind		
7.49	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.	
Empfehlungsgrad A	b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: a. [851,869,870] b. [871]	
	Gesamtabstimmung: a. 100 %, b. 100 %	

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind

7.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [873]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

Die diesen Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):

- Abirateron führte gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der radiologischen, progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,67; Median 2,0 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74; Median 4,6 Monate), der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und der Zeit bis zur Schmerzprogression [3]. Unklar ist das Ausmaß der Effektivität, wenn ARTA schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde.
- Cabazitaxel 25 mg/m² führte gegenüber Mitoxantron zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,74; Median 1,4 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,70; Median 2,4 Monate) sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate [4]. Hauptnebenwirkung ist eine erhöhte Rate an Neutropenien mit Erhöhung der Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle. Die Reduktion der Cabazitaxel-Dosis von 25 auf 20 mg/m² führt zu einer Reduktion schwerer Nebenwirkungen, nicht zu einer Verkürzung der Gesamtüberlebenszeit, aber zu einer niedrigeren Rate von PSA-Remissionen und zu einer Verkürzung der Zeit bis zum PSA-Progress [5].
- Cabazitaxel führte bei Patienten, die mit Docetaxel und ARTA (Abirateron, Enzalutamid) vorbehandelt sind, gegenüber Abirateron oder Enzalutamid zur Steigerung der Remissionsrate, zur

Kontaktdaten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind
Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,52; Median 1,7 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,64; Median 2,6 Monate). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich [6]. • Enzalutamid führte gegenüber Placebo zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,40; Median 5,4 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,63; Median 4,8 Monate), zur Linderung von Symptomen und zur Verlängerung bis zur Schmerzprogression [7]. Unklar ist das Ausmaß der Wirksamkeit, wenn ARTA schon in einer früheren Therapiephase eingesetzt wurde. • Olaparib führte bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, Nachweis einer BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) und Progress nach Behandlung mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) zur Steigerung der radiologischen Ansprechrate (44 vs 0%), der PSA-Ansprechrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,19; Median 6,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,60; Median 5,7 Monate) im Vergleich zu einer erneuten Androgenrezeptor-gerichteten Behandlung [8]. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Crossover-Rate möglicherweise unterschätzt. • ²²³Radium führte bei Patienten mit ausschließlich ossären Metastasen und Lymphknotenmetastasen <3 cm gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,71; Median 3,6 Monate) und zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten ossärer Komplikationen [9, 10]. Entsprechend der von der EMA im Juni 2018 verordneten Einschränkung der Zulassung ist der Einsatz von ²²³Radium weiterhin begrenzt auf Patienten ohne viszerale Metastasen. ²²³Radium soll nicht zusammen mit Abirateron und Prednison/Prednisolon gegeben werden. Bei Einsatz in Kombination mit Enzalutamid sollte eine osteoprotektive Therapie mit Denosumab erfolgen. • Best Supportive Care einschl. osteoprotektiver Maßnahmen. Darüber hinaus gibt es eine Reihe weiterer Arzneimittel, für die eine Wirksamkeit beim mCRPC gezeigt, aber keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit belegt wurde. Dazu gehören Estramustin, Mitoxantron und Platinderivate.

Kontakt Daten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, siehe oben

Referenzen

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. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom 2021, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-05.pdf
3. De Bono JS, Lotothetis CJ, Molina A et al.: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. PMID: 21612468
4. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 376:1147-1154, 2010. PMID: 20888992
5. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS et al.: Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. J Clin Oncol 35:3198-3206, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.72.1076](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1076)
6. De Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al.: Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 381:2506-2518, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1911206](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911206)
7. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 367:1187-1197, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2010.32.8815](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8815)
8. De Bono J, Mateo J, Fizazi K et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 382:2091-2102, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1911440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440)

Kontakt Daten DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Erwachsene Patienten mit PSMA positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), welche bereits mit mindestens einem ARDT und einer taxan-basierten Chemotherapie behandelt worden sind
9. 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 10. 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