

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

**und**

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

**Vorgang: 2015-01-01-D-146 Enzalutamid**

Stand: November 2013

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

### Enzalutamid

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.

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

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss vom 4. Juli 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</li> </ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid n.b. Xtandi®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: 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.
GnRH (LHRH)-Analoga:	
Buserelin L02AE01 Profact®	Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Leuprorelin L02AE02 Enantone®	Zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Triptorelin L02AE04 Pamorelin®	Pamorelin LA 22,5 mg ist indiziert zur Behandlung des – lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. – lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.
Histrelin L02AE05 Vantas®	Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.
GnRH (LHRH)-Antagonisten:	
Abarelix L02BX01 Plenaxis®	Plenaxis® ist angezeigt zur Einleitung einer hormonalen Kastration bei fortgeschrittenem oder metastasierendem hormonabhängigem Prostatakarzinom, wenn eine Androgensuppression erforderlich ist.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Degarelix L02BX02 Firmagon®	Firmagon® ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fort-geschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.
Nichtsteroidale Antiandrogene:	
Flutamid L02BB01 Flutamid Stada®	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist: Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-Analogen oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogen behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
Bicalutamid L02BB03 Casodex®	Casodex® 50 mg ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen in Kombination mit Maßnahmen zur Suppression des Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau eine maximale Androgenblockade erreicht werden soll.
Steroidale Antiandrogene:	
Cyproteronacetat G03HA01 Androcur®	Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, <ul style="list-style-type: none"> <li>– wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird.</li> <li>– 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.</li> <li>– zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.</li> </ul>
Androgen-Biosynthese-Hemmer (CYP17-Inhibitor):	
Abirateronacetat L02BX03 Zytiga®	Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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 (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul>
Immunstimulanzien:	
Sipuleucel-T L03AX17 Provenge®	Provenge ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Zytostatika:

Docetaxel L01CD02 Taxotere®	Taxotere® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt. (FI Taxotere® 2012-06)
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist. (FI Onkotrone® 2010-08)
Estramustin L01XX11 Estracyt®	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms. (FI Estracyt® 2013-05)
Cisplatin L01XA01 Cisplatin HEXAL® PI	Palliative Polychemotherapie bei hormonrefraktären Prostatakarzinomen. (FI Cisplatin HEXAL® PI 2008-11)

### Glucocorticoide:

Dexamethason H02AB02 Fortecortin®	Palliativtherapie maligner Tumoren.
Methylprednisolon H02AB04 Urbason®	– als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen Therapie bzw. antiemetischen Therapie.
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin®	Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Arzneimittelregister Europäische Kommission, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (Enzalutamid) .....	6
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	6
Systematische Recherche: .....	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	8
Cochrane Reviews .....	10
Systematische Reviews.....	12
Leitlinien.....	22
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	35
Einzelstudien.....	35
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	39
Literatur: .....	41

### Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (Enzalutamid)

Enzalutamid (Xtandi™) ist indiziert 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.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation

„metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.08.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 421 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 97 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 38 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

### IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA (2012):</b> ZD Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cabazitaxel [1]</p> <p><i>Siehe auch: IQWiG Bericht (2012):</i> Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [2]</p>	<p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabazitaxel wie folgt bewertet:</p> <p>a) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, liegt ein <u>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</u> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</li> </ul> <p>b) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u>, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</li> </ul>
<p><b>G-BA (2012):</b> Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abirateronacetat [3]</p> <p><i>Siehe auch: IQWiG Bericht (2012):</i> Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [4]</p>	<p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, liegt ein <u>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</li> </ul> <p>b) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u>, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</li> </ul>

<p><b>G-BA (2013):</b> 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). [5]</p> <p><i>Siehe auch: IQWiG Bericht, 2013 (Nr. 160):</i> Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [6]</p>	<p>V).</p> <p><b>Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 18. Dezember 2012:</b> Zytiga® ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemo-therapie noch nicht klinisch indiziert ist.</li> </ul> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul> <p><i>Erläuterungen:</i> 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.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation:</b> Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p><b>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):</b> Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). [7]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinien-recherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Das kastrationsresistente Stadium ist definiert durch das Vorliegen dreier konsekutiver PSA-Anstiege (zwei Werte mindestens 50 % über dem Nadir), bei Serum-Testosteronwerten im Kastrations-bereich (&lt; 20 - 50 ng/dl) und PSA-Progression trotz Absetzen der Antiandrogene für mindestens 4 bis 6 Wochen bzw. trotz sekundärer Hormonmanipulation und/oder klinischer Progression von Knochen- und/oder Weichteilmetastasen<sup>1</sup>.</li> <li>Die Daten-lage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation (mit LHRH-Analoga, GnRH-Antagonisten und/oder Antiandrogenen) unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit PSA- und/oder radiographischer Krankheitsprogression unter konventioneller Androgenentzugstherapie (LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten) die sich im asympto-matischen oder mild symptomatischen Stadium befinden, stellt die Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation eine zweckmäßige Therapie dar. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen, die die Fortführung der konventionellen Androgen-entzugstherapie in der</li> </ul>

	<p>vorliegenden Therapiesituation empfehlen. Die Intensivierung der Therapie durch die Hinzufügung von Antiandrogenen (kombinierte, maximalen Androgenblockade) hat für die nichtsteroidalen Antiandrogene einen geringfügigen Überlebensvorteil gezeigt, ist jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen verbunden und wird daher nur nach individueller Abwägung als Therapieoption angesehen.<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Antiandrogene Bicalutamid und Flutamid unterliegen jeweils einem Festbetrag und werden als wirtschaftliche Therapien eingestuft.</li> </ul> <p>-----</p> <p><sup>1</sup> z.B. Retz M., Gschwend J. E., Tumorthherapie in der Uroonkologie, Springer 2010; Heidenreich A., Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2011.</p> <p><sup>2</sup>Wirth M. et al., Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung, 2011, S. 166.</p>
--	---

### Cochrane Reviews

<p><b>Shelley et al. 2006:</b> Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. [8]</p>	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> zwischen 1966-2006 nach RCTs/quasi RCTs ⇒ 47 RCTs wurden eingeschlossen (9 Studien n≤50 Gesamtanzahl an Patienten, 11 Studien n=51-100, 27 Studien n&gt;100)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Population:</u> Patients with advanced prostate cancer refractory to hormone therapy (HRPC). The definition of hormone refractory may vary between trials, but in general patients that have one of the following: progressive measurable disease; at least one new lesion on bone scan; or biochemical progression as measured by serum PSA during castrate levels of testosterone will be considered hormone refractory. Symptomatic and asymptomatic patients will be included as well as trials including patients receiving prior chemotherapy. Chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer, or patients that have not received hormone therapy and therefore may be androgen dependent, will be the subject of a separate review.</li> <li>• <u>Intervention:</u> Estramustin, Mitoxantron, Docetaxel (nicht zugelassene Substanzen: 5-Fluorouracil (5-FU), Vinorelbin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Paclitaxel, Cisplatin)</li> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Krankheitspezifisches Überleben, PSA Response, Zeit bis Progression ⇒ Primärer Review-Endpunkt: Gesamtüberleben</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Schmerzlinderung, behandlungsinduzierte Toxizität, Lebensqualität</li> </ul> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt Gesamtüberleben:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Docetaxel vs. Docetaxel+Thalidomid (Phase II, n=25 vs. 50): durchschnittliche Überlebenszeit von 14,7 Monaten und 28,9 Monaten (Kombinationstherapie), n.s., p=0,05.</li> <li>○ Docetaxel+Prednison(+Estramustin) vs. Mitoxantron+Prednison: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Drei Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Docetaxel+Prednison (Ø Median: 18,2; p&lt;0,005). Dabei war nur die dreiwöchige Therapieform mit Docetaxel stat. signifikant Überlegen, nicht aber die</li> </ul> </li> </ul>
---	--

wöchentliche Gabe von Docetaxel (3xwöchentlich: HR (Tod): 0,76; KI: 0,62-0,94; p=0,009 vs. wöchentlich: HR: 0,91; KI: 0,75-1,11; p = 0,36).

- Estramustin (als Single Therapie oder in Kombination): keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber der verschiedenen Vergleichstherapien (Median: Estramustin: 5-23,5 Monate vs. Vergleichstherapien: 5-18 Monate).  
Estramustin+Paclitaxel vs. Paclitaxel: als einzige Therapieform ein leicht stat. signifikantes Ergebnis (Phase-II-Studie, n=79 vs. 84; p=0,0049).
- o Andere Chemotherapien: Mitoxantron, (5-FU, Doxorubicin, Vinorelbin, Cyclophosphamid) zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Vergleichstherapien hinsichtlich Gesamtüberleben (Ø Median Gesamtüberleben (Monate): 15,8 (Mitoxantron), 8,3 (Cyclophosphamid), 8,3 (5-FU), 10,1 (Doxorubicin)

#### **Sekundäre Endpunkte:**

- **Schmerzlinderung:**

in 17 Studien nicht getestet und in 15 Studien nur als Kombinationsendpunkte (Kommentar der Autoren: Unterschiede in Definition von Schmerz, rekrutierten Patienten oder Studiendesign. Daher kein Vergleich möglich):

- o 5-FU, Estramustin+Etoposid, Estramustin und Epirubicin (als Singletherapien) ⇒ 62%-76% Schmerzlinderung
- o Hydroxyurea, Cyclophosphamid, Methotrexat und Cisplatin, Estramustin+Prednison, Prednison (Single), Docetaxel +Estramustin+ Prednison, Estramustin (Single) ⇒ 22%-40% Schmerzlinderung

- **Lebensqualität:**

(4 von 47 eingeschlossenen Studien waren designed, um Lebensqualität zu messen):

- o Mitoxantron+Prednison vs. Prednison (Single) (Tannock et al., 1996): Mitoxantron + Prednison zeigte eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Prednison allein in „overall well being“ (29% versus 12%, P= 0.01, gemessen mit “Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument“ und zwei “EORTC assessment protocols“).
- o Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison: stat. signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei der dreiwöchigen Gabe gegenüber Mitoxantron + Prednison (22% versus 13%, P = 0.009; gemessen mit “FACT-P questionnaire“), trotz erhöhter Toxizität von Docetaxel.

- **Behandlungsinduzierte Toxizität:**

keine direkten Vergleichszahlen zwischen Substanzen aus Head-to-Head-Studien. In allen Studien waren Nebenwirkungen (z.B.: Myelosuppression, Kardiotoxizität, Alopezie) vertreten.

#### **Allgemeine Hinweise:**

- Nur zwei Studien vergleichen dieselbe Intervention, keine Meta-Analyse möglich, Review beschränkt auf eine quantitative Beschreibung der Studien.
- Variabilität der Studienqualität: Gesamtüberleben nicht bei allen

	<p>Studien als primärer Endpunkt. Gründe: viele Studien sind Phase-II-Studien, Follow-up-Zeit unzureichend oder nicht genügend Daten vorhanden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In älteren Studien schlechte "Response-Kriterien": objektives Ansprechen vs. PSA-Ansprechen</li> <li>• Viele Studien mit geringer Patientenzahl (n); Methodik zur Randomisierung in vielen Studien nicht erläutert; Verblindung nicht immer möglich (Unterschiede in Ablauf der Vergleichsarmer)</li> <li>• Noch allgemeine Unklarheit ob PSA-Response unter Chemotherapie als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben herangezogen werden kann.</li> </ul>
--	--

### Systematische Reviews

Erstlinientherapie	
<p><b>NICE technology appraisal guidance, 2009:</b> Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. NICE Technology Appraisal Guidance 101.[9]</p>	<p><b>Docetaxel vs Mitoxantron (TAX327 Studie):</b></p> <p>Docetaxel plus prednisone or prednisolone was compared with mitoxantrone plus prednisone or prednisolone (Lit: Tannock et al. 2004 und Berthold 2008): Open-label, phase III RCT, enrolled 1006 men with metastatic prostate cancer with disease progression during hormonal therapy. The men were randomized to three chemotherapy arms, all of which received prednisone or prednisolone 5 mg orally twice daily: docetaxel at 75 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks (335 patients); docetaxel at 30 mg/m<sup>2</sup> administered weekly for the first 5 weeks in a 6-week cycle (334 patients); and mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks (337 patients). Median length of follow-up was 21 months; high level of crossover between groups; 27% of patients randomized to the 3-weekly docetaxel group received mitoxantrone and 20% of patients randomized to the mitoxantrone group received docetaxel.</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Overall survival (primary end point):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. Median survival 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group vs. 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. No statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group (hazard ratio 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11)).</li> </ul> <p><b>Quality of life:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistically significant benefit for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45, p = 0.009) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56, p= 0.005) for the weekly docetaxel group.</li> </ul> <p><b>Pain response:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group (35% [54/153]</li> </ul>

response; 95% CI 27 to 43%) compared with the mitoxantrone group (22% [35/157] response, 95% CI 16 to 29%), giving a relative risk of 1.58 (95% CI 1.1 to 2.27).

**Adverse events grade 3 or 4:**

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

**Docetaxel vs andere Komparatoren:**

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

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

**Erläuterungen:**

<sup>1</sup> **Docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone:** Meta-analyse von 3 RCTs comparing mitoxantrone plus a corticosteroid with corticosteroid alone. Although various health outcomes other than mortality were measured in those studies (including health-related quality of life and pain response in two of them), the only outcome suitable for the pooling of results was overall survival. The pooled estimate of the hazard ratio for death for mitoxantrone plus corticosteroid versus corticosteroid was 0.99 (95% CI 0.82 to 1.20). This was then compared indirectly, using appropriate statistical analysis, with that from the TAX327 study, giving an indirect hazard ratio for death for docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone (prednisone, prednisolone or hydrocortisone), of 0.752 (95% CI 0.567 to 0.999). The Assessment Report notes that results of the adjusted indirect comparison should be interpreted with caution because the underlying trials differed in patient population and methodology.

<sup>2</sup> **Docetaxel vs andere Komparatoren** (außer Mitoxantron+Corticosteroid), z.B. weitere Chemotherapie-Regimen oder Best Supportive Care: Two other RCTs that investigated the effects of docetaxel in combination with estramustine in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer were submitted in support of the efficacy of docetaxel and included in the Assessment Report. SWOG 9916 compared docetaxel plus estramustine versus mitoxantrone plus prednisone. A statistically significant benefit, in terms of overall survival, was observed for the docetaxel plus estramustine group compared with the mitoxantrone plus prednisone group, with a hazard ratio for death of 0.80 (95% CI 0.67 to 0.97). Oudard and coworkers investigated two different regimens of docetaxel plus prednisone plus estramustine versus mitoxantrone plus

	<p>prednisone. There was a non-statistically significant reduction in the relative risk of death for patients in the docetaxel groups. The median survival was longer in the docetaxel groups than in the mitoxantrone group, but the difference was not statistically significant.</p>
<p><b>Winqvist et al. 2006:</b> Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group [10]</p>	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> zwischen 1966-2004 nach RCTs; Meta-Analysen von RCTs (first-line non-hormonal systemic therapy). Review basiert auf 27 Studien)</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Docetaxel</b> (basierend auf 2 großen RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison</b> (Studie Tannock et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben:</u> Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel+Prednison (3x wöchentlich). Median survival: 18, 9 vs. 16, 5 Monate; HR=0, 76; KI: 0, 62-0, 94; two-sided p-value: 0,009. Keine stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel in der wöchentlichen Gabe gegenüber Mitoxantron+ Prednison.</li> <li>○ <u>Pain response:</u> Stat. signifikanter Unterschied zugunsten Docetaxel+ Prednison dreiwöchentlich (35% vs. 22%; p=0,01); Trend zugunsten Docetaxel + Prednison wöchentlich (31% vs. 22 %; p=0,08).</li> <li>○ <u>Lebensqualität (QoL):</u> Stat. sign. Verbesserung unter Docetaxel bei sowohl dreiwöchentlicher als auch wöchentlicher Gabe (22% vs. 13%; p=0,009 / 23% vs. 13%; p=0,005).</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4):</u> Häufigeres Auftreten von Neutropenie unter Docetaxel+Prednison dreiwöchentlicher Gabe (32% und 22% vs. 1,5%).</li> </ul> </li> <li>• <b>Docetaxel + Estramustin(phosphat) (EMP) vs. Mitoxantron+Prednison</b> (Studie Petrylak et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben:</u> Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel+EMP (Medianes Überleben: 17,5 vs. 15,6 Monate; HR=0,80;KI:0,67-0;97; two-sided p-value=0,02): Stat. sign. Unterschied in der progressionsfreien Zeit (PFZ) zugunsten Docetaxel+EMP (Median PFZ: 6,3 vs.3,2 Monate; HR: 0,73; KI: 0,63-0,86; two-sided p-value &gt; 0.0001).</li> <li>○ <u>Pain response:</u> Kein stat. Unterschied zwischen Docetaxel+EMP vs. Mitoxantron+Prednison.</li> <li>○ <u>QoL:</u> Keine Angaben.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4):</u> Häufigeres Auftreten von Toxizität unter Docetaxel + EMP (53% vs. 33%), metabolische Störungen (6% vs. 1%), neurologische Ereignisse (7% vs. 2%).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Estramustin</b> (basierend auf 6 RCTs; Estramustin wurde entweder gegen Placebo, ein orales Antiandrogen oder in Kombination mit einer Chemotherapie gegen die Chemotherapie allein, getestet)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben:</u> Alle Studien testeten auf Gesamtüberleben; keine Studie zeigte eine signifikante Verbesserung für Estramustin.</li> <li>○ <u>Schmerzlinderung:</u> Estramustin zeigte keine Vorteile.</li> <li>○ <u>QoL:</u> Kein Vergleich möglich.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4):</u> Klinisch signifikant vermehrte und schwerere gastrointestinale Nebenwirkungen unter Estramustin (keine Signifikanzangabe).</li> </ul>

	<p><b>Mitoxantron</b>  Mitoxantron+Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) vs. Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) (basierend auf 3 RCTs ⇒ siehe Collins et al. 2006 für Einzelergebnisse der betreffenden Studien: Tannock et al., 1996; Berry et al., 2002; Kantoff et al., 1999)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Alle Studien haben auf Gesamtüberleben getestet (nicht immer als primären Endpunkt). Keine Studie fand einen stat. signifikanten Unterschied. In zwei Studien stat. sign. Unterschied zugunsten Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison in der PFZ (8,1 vs. 4,1; p=0,018 / 3,7 vs. 2,3; p=0,02).</li> <li>○ <u>Pain Response</u>: Nur eine Studie (Tannock, 1996) mit Pain Response als primären Endpunkt. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison (Single) (29% vs. 12%; p=0.01).</li> <li>○ <u>QoL</u>: In zwei Studien (Tannock, 1996 &amp; Kantoff, 1999) wurde QoL getestet. Verbesserung unter Mitoxantron + Prednison vs. Kortikosteroid (Prednison oder Hydrokortison) (keine Signifikanzangabe).</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: In allen Studien wurden Nebenwirkungen berichtet. Keine stat. Analyse dazu angegeben, nur quantitative Angabe</li> </ul> <p><b>Weitere untersuchte Therapieformen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Andere zytotoxische Mittel (Cisplatin, Methotrexate, EMP)</b> (basierend auf vier Studien): Alle Studien erhoben Gesamtüberleben, keine stat. signifikanten Unterschiede.</li> <li>• <b>Doxorubicin und Epirubicin</b> (basierend auf 5 RCTs):  Hierzu nur eine Studie mit Gesamtüberleben als Endpunkt (stat. signifikante Verbesserung in Gesamtüberleben wenn 5-FU+Doxorubicin+Mitomycin-C kombiniert gegeben wurde und gegen eine fortlaufende Therapie mit denselben Substanzen (Median survival: 8,7 vs. 7,1 Monate; p=0,025) getestet wurde; Pain response erhoben zwei Studien. Stat. sign. Unterschied zugunsten Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid wenn gegen Hydroxyurea untersucht wurde (26% vs. 13 %; p=0.048). Keine Studie erhob QoL.</li> <li>• <b>Nicht-zytotoxische Mittel</b> (basierend auf sieben RCTs):  Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens.</li> </ul>
<p><b>DeDosso et al. 2008:</b> Docetaxel in the management of prostate cancer: current standard of care and future directions [11]</p>	<p><b>Literaturrecherche</b> nach relevanten Studien zu Docetaxeltherapie (Single oder in Kombination mit anderen Substanzen) bei Patienten mit Prostatakarzinom</p> <p><b>Hauptergebnisse</b> (Docetaxel allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen):</p> <p>Zwei Phase-III-Studien zu Docetaxel identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison</b> (SWOG 9916): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel (17,5 Monate vs. 15,6 Monate; HR: 0,80; p=0,01)</li> <li>○ <u>Median Zeit bis zur Progression</u>: 6,3 Monate (Docetaxel+Estramustin+Prednison) vs. 3,2 Monate (Mitoxantron+Prednison), p&lt;0,001)</li> <li>○ <u>PSA response/objective response rate</u>: 50% Docetaxel vs. 27% Mitoxantron / 17% vs. 11%</li> <li>○ <u>QoL</u>: nicht evaluiert.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Grade 3-4 oder Grade 5)</u>: kardiovaskuläre Nebenwirkungen 15% vs. 6%, Übelkeit und Erbrechen 20% vs. 7%, febrile Neutropenie 5% vs. 2%, metabolische Nebenwirkungen 6% vs. 1% und</li> </ul> </li> </ul>

	<p>neurologische Nebenwirkungen 7% vs. 2% traten unter Docetaxel stat. signifikant häufiger auf (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel + Prednison</b> (dreiwöchentlich – "Docetaxel 3w"), <b>Docetaxel + Prednison</b> (wöchentlich – "Docetaxel 1w") vs. <b>Mitoxantron + Prednison</b> (dreiarmlige Studie, TAX 327): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 3w (median survival: 2,5 Monate (18,9 vs. 16,5); 24% Reduktion des Risikos auf Tod (HR: 0,76; <math>p = 0,0009</math>). Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 1w.</li> <li>○ <u>Pain Response</u>: stat. signifikante Schmerzlinderung unter Docetaxel 3w vs. Mitoxantron (35% vs. 22%; <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>○ <u>QoL</u>: unter Docetaxel (3w und 1w) wurde eine Verbesserung (keine Signifikanzangabe) hinsichtlich der Lebensqualität identifiziert (Docetaxel 3w 22%, Docetaxel 1w 23% vs. Mitoxantron 13%)</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Grad 3-4)</u>: Neutropenie unter Docetaxel 3w stat. signifikant häufiger (32% vs. Mitoxantron 22%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Anmerkungen:</b> Verweis in Review auf zukünftige Therapieformen, wie Docetaxel kombiniert mit anderen zielgerichteten Wirkstoffen und Docetaxel kombiniert mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen. Bisher nur Ergebnisse von laufenden/beendeten Phase-I/II-Studien sowie laufende/geplante Phase-III-Studien.</p>
<p><b>Collins et al. 2006:</b> A systematic review of the effectiveness of docetaxel and mitoxantrone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer [12]</p>	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> bis April 2005: 7 RCTs eingeschlossen</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b>  <u>Drei Studien mit Intervention Docetaxel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel + Prednison</b> (3w und 1w) vs. <b>Mitoxantron + Prednison</b> (⇒ TAX 327-Studie von Tannock et al. 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).</li> </ul> </li> <li>• <b>Docetaxel</b> (Intervention A = 3 w; Intervention B = 2x alle 3 Wochen) + <b>Estramustin + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison</b> (Oudard et al, 2005; Phase II; N= 44/44 vs. 42): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intervention A: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel vs. Mitoxantron (HR: 0,94; KI: 0,29-1,02). Keine Angaben oder stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Pain Response und QoL.</li> <li>○ Intervention B: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Unterschied (HR: 0,86; KI: 0,68-1,08)</li> </ul> </li> <li>• <b>Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison</b> (⇒ SWOG Studie von Petrylak et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Vier Studien mit Intervention Mitoxantron:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mitoxantron + Prednison + Clodronat vs. Mitoxantron + Prednison + Placebo</b> (Ernst et al., 2003): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede gefunden (alle Endpunkte).</li> </ul> </li> <li>• <b>Mitoxantron + Prednison vs. Prednison</b> (2 RCTs: Tannock et al., 1996 (n=161); Berry et al., 2002 (n= 120)): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (nicht primärer Endpunkt in den Studien).</li> </ul> </li> <li>• <b>Mitoxantron + Hydrocortison vs. Hydrocortison</b> (Kantoff et al., 1999 (n=242): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein stat. signifikanter Unterschied in Gesamtüberleben (primärer</li> </ul> </li> </ul>

	<p>Endpunkt in der Studie)</p> <p>Die kombinierte Analyse der drei Studien zu Mitoxantron + Corticosteroid vs. Corticosteroid (allein) bestätigt die Einzelergebnisse der Studien und zeigte keinen stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben (HR: 0,99; KI: 0,82-1,20). Andere Endpunkte konnten nicht gepoolt werden, da sie in den drei Studien unterschiedlich gemessen wurden (Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben).</p> <p>Zwei Studien (Tannock et al., 1996 und Kantof et al., 1999) haben Lebensqualität und Pain Response gemessen und stat. signifikante Ergebnisse zugunsten von Mitoxantron vs. Corticosteroid (keine Signifikanzangaben) identifiziert.</p> <p><b>Allgemeine Hinweise:</b> Hinweise der Autoren auf laufende Studien zu Docetaxel in Kombination mit anderen Substanzen.</p>
<p><b>Qi et al. 2011:</b> Docetaxel-based therapy with or without estramustine as first-line chemotherapy for castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. [13]</p>	<p><b>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche.</b></p> <p><b>Vergleich:</b> Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Estramustin zu einer Docetaxel Chemotherapie (Erstlinien-therapie)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PSA Ansprechrate, Nebenwirkungen (Grad 3/4)</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 4 RCTs mit N(total)= 400 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Therapie mit Docetaxel plus Estramustin hinsichtlich der PSA Ansprechrate, wenn verglichen wurde mit Docetaxel alleine (OR = 1.55, 95% KI = 1.10–2.18, p = 0.012).</li> <li>• Hinsichtlich der Gesamtmortalität und den Nebenwirkungen, zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.</li> </ul> <p><u>Allgemeine Hinweise:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Anzahl an Patienten in den Studien</li> <li>• Nicht alle Studien waren verblindet</li> <li>• Studien hatten keine Daten zu PFS</li> <li>• Es wurden nicht immer alle Nebenwirkungen in den Studien evaluiert</li> </ul>
<p><b>Zweitlinientherapie</b> (zum Teil retrospektive Datenlage)</p>	
<p><b>Mathew &amp; DiPaola, 2007:</b> Taxane refractory prostate cancer. [14]</p>	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> nach "Taxanresistenz" und betreffenden Studien dazu.</p> <p><b>Zweitlinientherapie Mitoxantron vs. Ixabepilon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie Lin et al., 2006</b> (Phase II, prospektiv): Männer die mit CRPC und Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Absetzen der Taxan-therapie, wurden zu entweder einer Mitoxantron + Prednison oder Ixabepilon Gruppe randomisiert. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Primärer Endpunkt "PSA-Abfall <math>\geq</math> 50% bei mind. 25% der Zweitlinienpatienten":</u> 20% (Mitoxantron + Prednison) vs. 17% (Ixabepilon) (95% KI: 9-35; medianes Gesamtüberleben 12.5 Monaten vs. 13 Monate; n = 41).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Retrospektive Daten:</b> Studie von Beekman et al., 2005 zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Studie von</p>

	Lin et al., die Studie von Rosenberg et al., 2006 zeigte das eine umgekehrte Therapieform (Erstlinientherapie: Ixabepilon, nachfolgend: Taxantherapie) zu einer höheren PSA-Response führte (51%; n=49)
<p><b>Chowdhury et al. 2007:</b> Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. [15]</p>	<p><b>Docetaxel oder Mitoxantron als Zweitlinientherapie</b> (Vorbehandlung mit Docetaxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie Ohlmann &amp; Heidenreich, 2005</b> (Phase-II-Studie, n=25): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten die vorher auf Therapie mit Docetaxel reagiert haben, werden erneut/fortführend mit Docetaxel (wöchentlich) therapiert. Es zeigte sich bei 72% (18/25) der Patienten eine erneute PSA Response mit einer medianen Response-Dauer von 5,6 Monaten (Range: 3-10 Monate).</li> </ul> </li> <li>• <b>Studie Eymard et al. (2007; retrospektive Studie):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 50 von 148 Patienten mit Docetaxel-Erstlinientherapie, erhielten Docetaxel weiterhin und wurden analysiert. 52% Erhielten Docetaxel als Zweitlinie und 48% als weitere Therapielinie. 24 (48%) der Patienten zeigten ein erneutes PSA-Ansprechen (PSA-Abfall von 50%, 95% KI: 34,1-61,8%).</li> </ul> </li> <li>• <b>Di Lorenzo et al. (2010; prospektive Phase-II-Studie; n = 45):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten die vorher auf Docetaxel-Erstlinientherapie angesprochen haben, und dann eine Progression zeigten bekamen nach einem Chemotherapie-freien Intervall (ca. 5 Monate) weiterhin Docetaxel. Bei 11 Patienten (24.5%) wurde eine erneutes PSA-Ansprechen (&gt;50% PSA-Abfall) gezeigt.</li> </ul> </li> <li>• <b>Loriot et al. (2010; retrospektive Studie; N=39):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Docetaxel-Weiterbehandlung nach Docetaxel-Erstlinientherapie. Bei 38% der Patienten wurde ein erneutes PSA-Ansprechen gezeigt (PSA ≥ 50% Abfall; 95% KI: 23,3-55,3)</li> </ul> </li> <li>• <b>Ansari et al. (2009; große retrospektive Serie; N= 107):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wiederholte Gabe von Docetaxel bei vorherigem Ansprechen auf Docetaxel-Erstlinientherapie (dann Progress). Von den Patienten, die zu Beginn auf die Therapie mit einem PSA-Abfall angesprochen hatten, zeigten 90% bei der Zweitlinientherapie einen PSA-Abfall (von 50%) und 71% der Patienten bei der Drittlinientherapie.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Docetaxel als Zweitlinientherapie nach Mitoxantron Progression</b> (keine Erstlinientherapie mit Docetaxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Joshua et al., 2005</b> (prospektiv, Phase-II-Studie; n= 20): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 45% (9/20) Patienten zeigten eine &gt;50% PSA-Reduktion (für mind. 1 Monat) mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 5 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten.</li> </ul> </li> <li>• <b>Saad et al., 2005</b> (prospektiv, Phase-II-Studie, n=30): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 85% (17/20) Patienten zeigten eine PSA-Reduktion von &gt;50% und eine Pain Response von 60%.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Cross-Over-Trials</b> (Retrospektive Daten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Michels et al., 2005</b> (retrospektiv, Docetaxel (Erstlinientherapie) und nachfolgend Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n=35 vs. Mitoxantron (Erstlinientherapie) und nachfolgend Docetaxel (Zweitlinientherapie) n=33): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine signifikanten Unterschiede zwischen Mitoxantron und Docetaxel hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben, jedoch ein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der PSA-Response zum Nachteil von</li> </ul> </li> </ul>

	<p>Mitoxantron vs. Docetaxel als Zweitlinientherapie (15% vs. 44%; p=0,012). Zweitlinientherapie assoziiert mit einer hohen Anzahl an Nebenwirkungen: 64% Patienten unter Docetaxel und 46% Patienten unter Mitoxantron benötigten Reduktionen in der Dosierung, Verzögerung oder Abbruch der Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oh et al., 2006</b> (n = 68; Mitoxantron (Erstlinientherapie) dann Taxantherapie (Zweitlinientherapie) n=33 vs. Patienten Taxantherapie (Erstlinientherapie) dann Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n=35): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taxanbasierte Therapie zeigte statistisch signifikante Vorteile im PFS sowohl bei Erstlinientherapie, also auch als Zweitlinientherapie (p&lt;0.05), keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des totalen PFS und hinsichtlich des Gesamtüberlebens.</li> </ul> </li> <li>• <b>Berthold et al.</b> (2008; retrospektive Daten zur Zweitlinientherapie aus der TAX327 Studie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PSA-Ansprechen bei 7 bzw. 14,8 % der Patienten die nach Docetaxel Progress Mitoxantron 3-wöchentlich oder wöchentlich erhielten (progressionsfreies Intervall 3,2 bzw. 3,7 Monate)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Allgemeine Hinweise zu anderen Substanzen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Satraplatin + Prednison vs. Prednison</b> (als Zweitlinientherapie (basierend auf einer Phase-III-Studie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bisher nur vorläufige Ergebnisse vorhanden.</li> </ul> </li> <li>• <b>Weitere (ältere) Substanzen:</b> Ältere Substanzen die zur Erstlinientherapie eingesetzt werden, werden in Review als mögliche Therapieoptionen genannt. Dazu gehören Cyclophosphamide und Vinorelbin. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verweis auf: Vergleichbaren palliativen Nutzen von Vinorelbin gegenüber Mitoxantron (mit oder ohne Hydrocortison) (basierend auf der Studie von Abratt et al., 2004).</li> </ul> </li> <li>• <b>Chemotherapie kombiniert mit zukünftigen Substanzen</b> (z.B. Atrasentan, Bevacizumab, Calcitriol, Etoposid): Phase III Studien hierzu laufen bzw. Phase III Studien sind geplant.</li> </ul>
<p><b>RD &amp; CT (NHS): Evaluation Report, 2011:</b> The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer.[16]</p>	<p><b>Wirksamkeit von Cabazitaxel</b> (Phase-III-Studie, TROPIC-Studie):</p> <p><u>Design/Methode:</u> Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie in der Cabazitaxel gegen Mitoxantron verglichen wurde. Alle Patienten erhielten zusätzlich Prednison/Prednisolon.</p> <p><u>Patienten:</u> &gt;18 Jahre; nachgewiesenes kastrations-resistentes Prostatakarzinom; Progress während oder nach der Therapie mit Docetaxel. Insgesamt wurden 755 Patienten in die Studie eingeschlossen (Cabazitaxel n=378, Mitoxantron n=377)</p> <p><u>Endpunkte:</u> primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (Zeitpunkt zwischen Randomisierung bis zum Tod). Sekundäre Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt), Tumoransprechrate, Tumorprogression, PSA-Ansprechen, PSA-Progression, Schmerzansprechen und Schmerzprogression. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die allgemeine Sicherheit von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison und die Pharmakokinetik untersucht.</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primärer Endpunkt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben:</u> 15,1 Monate (Cabazitaxel) vs. 12.7 (Mitoxantron);</li> </ul> </li> </ul>

	<p>HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p &lt; 0,0001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Progressionsfreies Überleben:</u> 2,8 Monate (Cabazitaxel) vs. 1,4 (Mitoxantron); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p&lt;0.0001</li> <li>○ <u>Tumoransprechrates:</u> 14,4% vs. 4,4%; OR: 3,65; 95% KI: 1,68-7,93; p = 0,0005</li> <li>○ <u>PSA-Ansprechrates:</u> 39,2% vs. 17,8%; OR: 2,97; 95% KI: 2,07-4,26; p = 0,0002</li> <li>○ <u>Tumorprogression:</u> 8,8 vs. 5,4 Monate, HR: 0,61; 95% KI: 0,49-0,76; p &lt; 0,0001</li> <li>○ <u>PSA-Progression:</u> 6,4 vs. 3,1 Monate; HR: 0,75; 95% KI: 0,63-0,90; p = 0,001</li> <li>○ <u>Schmerzansprechen und Schmerzprogression:</u> keine statistisch signifikanten Unterschiede</li> </ul> </li> <li>• <b>Nebenwirkungen (UE):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ häufigste UE (Cabazitaxel): hämatologische UE, Neutropenien : 94% der Patienten; Grad ≥3 82% der Patienten</li> <li>○ Todesfälle aufgrund von UE: 18 (Cabazitaxel), davon in 7 Fällen Neutropenie als Ursache</li> <li>○ Therapieabbruch aufgrund von UE: 18% (Cabazitaxel) vs. 8% (Mitoxantron)</li> <li>○ Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion: 18 Patienten (Cabazitaxel) vs. 9 Patienten (Mitoxantron).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Allgemeine Hinweise:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausgangs PSA-Wert (median): 143,9 µg/l (Cabazitaxel) vs. 127.5 µg/l (Mitoxantron)</li> <li>○ Knochenmetastasen: 80% (Cabazitaxel) vs. 87% (Mitoxantron)</li> </ul>
<p><b>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), 2009:</b> Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel. [17]</p>	<p><b>Innovationen und/oder Vorteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein zugelassenes Arzneimittel für Männer mit metastasiertem HRPC die unter oder nach einer Erstlinien-Chemo-therapie progredient sind.</li> </ul> <p><b>Existierende Komparatoren und Behandlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das Ziel der Behandlung für Männer mit metastasiertem HRPC die während oder nach einer Docetaxel-basierenden Therapie progredient sind, ist die Symptomlinderung, eine Verlangsamung der fortschreitenden Krankheitsentwicklung und eine Lebensverlängerung.</li> <li>○ Das klinische Management ist multimodal und Patienten bekommen eine Kombination aus palliativen Behandlungs-optionen.</li> </ul> <p><b>Management Optionen beinhalten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zusätzliche Hormontherapie (z.B. Diethylstilbestrol).</li> <li>○ Mitoxantron mit oder ohne Steroide (verbreitet eingesetzt bei Patienten die für eine Chemotherapie geeignet sind)</li> <li>○ Docetaxel Wiederbehandlung bei Patienten die auf eine vorangegangene Docetaxel-Therapie angesprochen haben.</li> </ul>
<p><b>Horizon Scanning in Oncology, HTA Zentrum Bremen, 2011:</b> Cabazitaxel (Jevtana) for the second-line</p>	<p><b>Derzeitige Behandlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chemotherapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In der Erstlinien-Chemotherapie zeigte die Kombination aus Docetaxel plus Prednison eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu der Kombination von Mitoxantron und Prednison. Dadurch ist Docetaxel die Standardtherapie für die anfängliche Chemotherapie bei Männern mit kastrations-</li> </ul> </li> </ul>

<p>therapy of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. [18]</p>	<p>resistentem Prostatakarzinom.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aufgrund einer Reduktion des Schmerzes unter der Kombination von Mitoxantron plus Prednison bei Patienten mit Knochenmetastasen wenn verglichen wird mit Prednison allein, kann Mitoxantron bei Patienten mit einer langsamen Krankheitsprogression und Patienten die einer Behandlung mit Docetaxel abgeneigt sind (aufgrund Nebenwirkungen) auch als Erstlinien-Chemotherapie in Betracht gezogen werden</li> <li>○ Zweitlinien-Chemotherapie muss berücksichtigt werden, wenn ein Docetaxel Therapieversagen vorliegt. Leitlinien bleiben hierbei unverbindlich hinsichtlich klarer Empfehlungen für weitere Therapiemöglichkeiten. Die Kombination aus Mitoxantron und Prednison kann de facto als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, jedoch ist der Einfluss auf das Überleben in diesem Rahmen unklar.</li> <li>○ Symptom Palliation des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wird hauptsächlich eine systematische Therapie mit u.a. Analgetika, Strahlungstherapie und Bisphosphate für Knochenmetastasen.</li> </ul> <p><b>Evidenz</b> (basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenzdarstellung der Phase-III-TROPIC-Studie (für eine detaillierte Beschreibung der Studie siehe de Bono 2011)</li> </ul>																								
<p><b>Beckett et al. (2012).</b> Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. [19]</p>	<p><b>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis Februar 2012</b></p> <p><b><u>Übersicht der vorhandenen Studien zu Abirateronacetat bei mCRPC Patienten:</u></b></p> <table border="1" data-bbox="480 1016 1461 2002"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Phase/ Design</th> <th>Dosierung</th> <th>Primärer Endpunkt</th> <th>Primärer Endpunkt Ergebnisse</th> <th>Nebenwirkungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Reid (2010)</b></td> <td>2/OP,SA</td> <td>1 g orally once daily while fasting</td> <td>PSA reduction of at least 50%</td> <td>51% of pts. (no comparison)</td> <td>Hypokalemia (55%), fatigue (31%), anorexia (20%), hypertension (17%), nausea (16%), fluid retention (15%)</td> </tr> <tr> <td><b>Danila (2010)</b></td> <td>2/OP,SA</td> <td>1 g orally every morning while fasting</td> <td>PSA reduction of at least 50%</td> <td>43% of pts. (95% CI 30 to 55; no comparison)</td> <td>Fatigue (34%), nausea (14%), vomiting (12%)</td> </tr> <tr> <td><b>De Bono (2011)</b></td> <td>3/ R, DB, PC</td> <td>1 g orally daily 1 hour prior to or 2 hours following meal</td> <td>Survival</td> <td>Abiraterone 14.8 mo vs placebo 10.9 mo; mortality 42% vs 55% (HR 0.65; 95% CI 0.54 to 0.77)</td> <td>Diarrhea (18%), arthralgia (27%), urinary tract infection (12%), fluid retention and edema (31%), hypokalemia (17%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>OP= open label; SA= single arm; DB= double blind; PC= placebo controlled</i></p>	Studie	Phase/ Design	Dosierung	Primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt Ergebnisse	Nebenwirkungen	<b>Reid (2010)</b>	2/OP,SA	1 g orally once daily while fasting	PSA reduction of at least 50%	51% of pts. (no comparison)	Hypokalemia (55%), fatigue (31%), anorexia (20%), hypertension (17%), nausea (16%), fluid retention (15%)	<b>Danila (2010)</b>	2/OP,SA	1 g orally every morning while fasting	PSA reduction of at least 50%	43% of pts. (95% CI 30 to 55; no comparison)	Fatigue (34%), nausea (14%), vomiting (12%)	<b>De Bono (2011)</b>	3/ R, DB, PC	1 g orally daily 1 hour prior to or 2 hours following meal	Survival	Abiraterone 14.8 mo vs placebo 10.9 mo; mortality 42% vs 55% (HR 0.65; 95% CI 0.54 to 0.77)	Diarrhea (18%), arthralgia (27%), urinary tract infection (12%), fluid retention and edema (31%), hypokalemia (17%)
Studie	Phase/ Design	Dosierung	Primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt Ergebnisse	Nebenwirkungen																				
<b>Reid (2010)</b>	2/OP,SA	1 g orally once daily while fasting	PSA reduction of at least 50%	51% of pts. (no comparison)	Hypokalemia (55%), fatigue (31%), anorexia (20%), hypertension (17%), nausea (16%), fluid retention (15%)																				
<b>Danila (2010)</b>	2/OP,SA	1 g orally every morning while fasting	PSA reduction of at least 50%	43% of pts. (95% CI 30 to 55; no comparison)	Fatigue (34%), nausea (14%), vomiting (12%)																				
<b>De Bono (2011)</b>	3/ R, DB, PC	1 g orally daily 1 hour prior to or 2 hours following meal	Survival	Abiraterone 14.8 mo vs placebo 10.9 mo; mortality 42% vs 55% (HR 0.65; 95% CI 0.54 to 0.77)	Diarrhea (18%), arthralgia (27%), urinary tract infection (12%), fluid retention and edema (31%), hypokalemia (17%)																				

## Leitlinien

<p><b>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S3-Leitlinie, Stand: März, 2011:</b> Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinom s. [20]</p>	<p><b><u>Erstlinientherapie bei symptomatischen Patienten:</u></b></p> <p><b>Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich (Empfehlungsgrad B, LoE 1+): <i>"Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden."</i></li><li>• Weitere empfohlene Therapieoptionen: wöchentliche Gabe von Docetaxel, Mitoxantron und Estramustin (Empfehlungsgrad 0, LoE 1++)</li></ul> <p><b>Erstlinientherapie asymptotische Patienten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration kann ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (AD) oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. Die Auswirkungen einer Beendigung der AD sind bisher unzureichend untersucht. (Empfehlungsgrad: 0; LoE: 4 (Expertenkonsens)).</li><li>• Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation.</li><li>○ Eine kombinierte Androgendeprivation ist mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden.</li><li>○ Für die sekundäre Hormonmanipulation ohne vorausgegangene Chemotherapie ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen.</li></ul>(Empfehlungsgrad: A; LoE: 1-3).</li></ul> <p><u>Erläuterung zur Evidenz:</u> Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation bei Diagnose eines Rezidivs fortgeführt oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich (nicht in Evidenztabellen aufgeführt). Bei den publizierten Studien handelt es sich um retrospektive Analysen von kleinen Fallserien mit großem Risiko verzerrter Ergebnisse (Bias) und um einen RCT mit wenigen Patienten, die sich von den in diesem Kapitel angesprochenen Patienten stark unterscheiden. Während laut Taylor et al. die Unterbrechung der AD prognostisch ungünstig erscheint, kann Hussain et al. diesen Zusammenhang nicht herstellen. Bei Fowler et al. und Manni et al. wurden Patienten mit progredienter Erkrankung Androgene verabreicht und ein rascher Progress beobachtet. Die Ergebnisse lassen eine sichere Antwort auf die Frage der Auswirkungen des Absetzens einer bestehenden AD nicht zu. Es ist daher nicht möglich, eine evidenzbasierte Empfehlung zu geben. In der niederländischen Leitlinie von 2007 [150] wurde im Konsens entschieden, dass eine bestehende AD auch bei Rezidiv fortgeführt werden soll, während die EAU-Leitlinie das genaue Gegenteil empfiehlt. Die NICE-Leitlinie äußert sich zum Thema nicht in einer Empfehlung.</p>
--	---

Zahlreiche Substanzen sind zur sekundären Hormondeprivation des unter primärer AD progredienten PCa getestet worden (z. B. Kortikosteroide, Ketoconazol, Aminoglutethimid, Östrogene, Progestagen, Tamoxifen, Somatostatin-Inhibitoren, Retinoide, Calcitriol). Dabei zeigte sich lediglich für die Kortikosteroidtherapie eine nachgewiesene Wirksamkeit bezüglich klinisch relevanter Endpunkte. Dies bestätigte sich in der Update-Recherche 2011. Die einzige identifizierte randomisierte kontrollierte Studie zur Gabe von Kortikosteroiden im Vergleich zu einer zusätzlichen Gabe des selektiven Östrogenrezeptor-Modulators (SERM) Diethylstilbestrol ergab keinen statistisch signifikanten Benefit für die zusätzliche Gabe des SERM. Verschiedene weitere Studien zu anderen Wirkstoffen mit überwiegend kleinen Patientenzahlen sind auf den PSA-Verlauf als Hauptendpunkt beschränkt. Der Einsatz von Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit anderen Substanzen kann sowohl Symptome als auch die Lebensqualität vorübergehend bessern.

Eine Reihe von Einzelfallberichten und Fallserien zeigen bei einem Teil der Patienten einen Rückgang des PSA-Wertes nach dem Absetzen einer medikamentösen AD. Das so genannte Antiandrogenentzugssyndrom (Antiandrogen Withdrawal Syndrome) geht also bei einem Teil der Patienten ebenfalls mit einem biochemischen Ansprechen einher. Die Experten schätzen diese Evidenz als so schwach ein, dass die Beendigung der AD nicht als gleichwertige Therapieoption zu Beibehaltung bzw. Modifikation der AD angesehen wird. Das Risiko einer Progredienz unter Absetzen der AD wird als so hoch eingeschätzt, dass diese Option nicht empfohlen wird. Aufgrund der Tatsache, dass die Evidenz für die genannten Optionen schwach und wenig aussagekräftig ist bzw. eine klare Empfehlung zur Art einer sekundären kombinierten AD nicht gegeben werden kann, wurden wichtige Aufklärungsinhalte festgelegt, die es dem Patienten erleichtern sollen, aktiv an einer Therapieentscheidung mitzuwirken.

- Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Chemotherapie angeboten werden bei:
  - raschem PSA-Anstieg (PSADT < 3 Monate);
  - Progression in der Bildgebung;
  - PSA-Anstieg und Therapiewunsch. Eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen.

(Empfehlungsgrad: 0; LoE: 4 (Expertenkonsens)).

Erläuterung der Evidenz: Ob eine Chemotherapie schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression begonnen werden soll, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie (bei asymptomatischen Patienten) versus einer späteren Therapie (bei symptomatischen Patienten) gibt es bisher nicht. In der TAX327-Studie war etwa die Hälfte der Patienten ohne Schmerzen zu Beginn der Studie. Diese Studie zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron) für die Gesamtgruppe. In der randomisiert kontrollierten Studie von Petrylak et al. (n=770), die einen Überlebensvorteil von etwa zwei Monaten bei Gabe von Doxetacel plus Estramustin im Vergleich zu Mitoxantron plus Prednison zeigte, waren in jeder Gruppe auch 18 % (n=60) asymptomatische Patienten

Deutsche  
Gesellschaft für  
Urologie (DGU),  
S3-Leitlinie,  
Stand  
Aktualisierung  
2011:  
Interdisziplinäre  
Leitlinie der  
Qualität S3 zur  
Früherkennung,  
Diagnose und  
Therapie der  
verschiedenen  
Stadien des  
Prostatakarzinom  
s. [20]

eingeschlossen. Trotz Publikation der beiden Studien ist demzufolge die Frage des Beginns der Chemotherapie weiterhin nicht eindeutig geklärt. Es liegen nur exploratorische Subgruppenanalysen vor.

Gegen einen Beginn im asymptomatischen Stadium spricht, dass der Patient mit Einleitung der Chemotherapie therapiebedingt symptomatisch wird. Andererseits muss auch die psychische Situation des Patienten mit in Betracht gezogen werden. Das Wissen um den Anstieg des PSA-Werts ist psychisch belastend. Dementsprechend besteht häufig – ebenso wie bei Nachweis einer asymptomatischen Progression in der Bildgebung – ein starker Therapiewunsch. Die Empfehlung wird daher (analog zu einer interdisziplinär erarbeiteten Therapieempfehlung von Miller et al. 2006) mit schwachem Empfehlungsgrad formuliert.

-----

#### **Empfehlungen (modifiziert 2011 oder neu 2011):**

- Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden:
  - Chemotherapie
  - hormonablativ Therapie
  - Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)
  - Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper
  - lokale perkutane Strahlentherapie
  - Radionuklidtherapie
  - symptombezogene Supportivtherapie**(LoE: 4 / SoE: 0)**
- Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden. **(LoE: 1+ / SoE: A)**

#### **Zweitlinientherapie:**

- Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden. **(LoE: 1+ / SoE: A)**
- Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden.  
Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt.  
Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v. a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen. **(LoE: 1+ / SoE: A)**
- Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert. **(LoE: 1+ / SoE: 0)**
- Hat sich der Patient gegen eine zytostatische oder Zweitlinientherapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden. **(LoE: 1-3 / SoE: A)**

→ Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für

	<p>Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt. Dies deckt sich mit der Einschätzung der niederländischen Leitlinie. Auch für die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) wurde ein Absinken des PSA-Wertes bei ca. 50 % (49/102) der untersuchten Patienten beschrieben. Auch die NICE-Leitlinie empfiehlt, z. B. 0,5 mg Dexamethason einzusetzen. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.</p> <p><i>Hinweis: Für diese Erläuterung werden zwei Literaturquellen angegeben, zum einen eine Phase III Studie von Fossa et al. 2001 (siehe Tabelle „Studien zu Kortikosteroiden“) und eine Retrospektive Analyse von Venkitaraman et al. 2007.</i></p>
<p><b>NICE, 2009:</b> Prostate cancer: diagnosis and treatment [21]</p>	<p><b><u>Recommendation</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A corticosteroid such as dexamethasone (0.5 mg daily) daily is recommended as thirdline hormonal therapy after androgen withdrawal and anti-androgen therapy for men with hormone-refractory prostate.</li> </ul> <p><u>Qualifying statement:</u> There is evidence from several case series to support this recommendation.</p>
<p><b>European Association of Urology (EAU), Stand: 2009:</b> EAU guidelines on prostate cancer [22]</p> <p><i>Update der systemat. Literaturrecherche auf aktuelle Daten zwischen 2007-2010</i></p> <p><b>European Association of Urology (EAU), 2013:</b> Guidelines on Prostate Cancer [23]</p>	<p><b>Zytotoxische Therapie bei kastrations-resistentem Prostatakarzinom:</b></p> <p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, die für eine zytotoxische Therapie geeignet sind, wird Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen empfohlen (signifikanten Überlebensvorteil, Grade A)</li> <li>• Second-Line Docetaxel sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient auf die vorherige Therapie mit Docetaxel reagiert hat. Ansonsten ist die Behandlung individuell zu bestimmen (Grade B)</li> <li>• Patienten die aufgrund HRPc Knochenmetastasen entwickelt haben, wird entweder Docetaxel oder Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Hydrokortison als mögliche Therapieoptionen empfohlen. Docetaxel wird dabei bevorzugt, aufgrund eines signifikanten Vorteils hinsichtlich Schmerzlinderung und Lebensqualität (Grade A).</li> </ul> <p><b>Zweitlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabazitaxel sollte anschließend an eine Docetaxel-Therapie, als effektive Second-Line Behandlung in Betracht gezogen werden (Grade A) <i>"According to the positive results of this prospective randomised clinical phase III trial (level of evidence: 1), cabazitaxel should be considered in the management of progressive CRPCA following docetaxel therapy."</i></li> </ul> <p><b>Deferred treatment for metastatic PCa (stage M1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There are only very sparse data on this subject. The only candidates for such treatment should be asymptomatic patients with a strong wish to avoid treatment-related side-effects (LE: 4)</li> </ul>

**Androgen deprivation in castration-resistant PCa:**

- The recommendation to continue ADT with LHRH analogues, despite PSA progression, is based on the data of Manni et al. (kleine RCT; N=58). They demonstrated significantly lower survival rates in patients without complete androgen blockade (CAB). However, these data have been challenged by two trials (eine retrospektive Analyse mit 341 Patienten; und Analyse der 5 SWOG Phase II Chemotherapiestudien mit 205 Patienten) that showed only a marginal survival benefit for patients remaining on LHRH analogues during second- and third-line therapies. However, in the absence of prospective data, the modest potential benefits of a continuing castration outweigh the minimal risk of treatment. Androgen suppression should therefore be continued indefinitely in these patients.

**Secondary hormonal therapy:**

- For the patient with progressive disease after ADT, there are many therapeutic options. They include antiandrogen withdrawal, addition of anti-androgens, anti-androgen replacement, oestrogenic compounds, adrenolytic agents, and novel approaches.

**Classical hormonal treatment alternatives after CRPC occurrence:**

*Note: Simple old fashion modalities have been reported, without any associated survival benefit ever reported*

- Bicalutamide
- Switching to an alternative anti-androgen therapy
- Anti-androgen withdrawal accompanied by simultaneous ketoconazole
- Oestrogens

(Evidenzbasis: kleine Studien; oft Kohortenstudien; PSA als Hauptendpunkt, teilweise retrospektive Datenanalyse)

**How to choose the first “second line” treatment in CRPC:** The timing of second-line treatment remains unclear in metastatic CRPC. Provided it is available, Sipuleucel T should probably be used early in the course of the disease. Until abiraterone acetate became available clinically, the discussion focused solely on when to start docetaxel therapy, after all the secondary classical hormonal manipulation had been undertaken. It is advisable to start it immediately in symptomatic patients, if possible every 3 weeks, because this schedule is associated with an improvement in survival. However, a weekly regimen will result in the same symptom improvement and must be considered in patients unable to receive the optimal regimen (LE: 1b), as it is more effective than best supportive care (99). In asymptomatic patients, timing is not so clear and must be discussed individually.

**Summary of treatment after hormonal therapy (first second-line modality):**

- It is recommended to stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. (GR: B).
- No clear-cut recommendation can be made for the most effective drug for secondary treatment (i.e. hormone therapy or chemotherapy) as no clear predictive factors exist. (GR: C)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Second-line salvage hormonal treatment using abiraterone acetate is considered to be a valid option. It must be remembered that one of the 2 coprimary end-points of the pivotal trial has not yet been met. (GR: A) <i>Comment:</i> Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual antiandrogen withdrawal effect will be apparent.</li> </ul> <p><b><u>Cytotoxic and pre/post-docetaxel therapy in CRPC:</u></b> In patients with metastatic CRPC who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel at 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks is the drug of choice because it has shown a significant survival benefit. (GR: A).</p>
<p><b>Canadian Urological Association (CUA), Stand: Juni 2010:</b> Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. [24]</p>	<p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel + Prednison in dreiwöchiger Gabe (LoE 1, Gr A)</li> <li>• Weitere Therapiealternativen ohne lebensverlängernden Effekt: Docetaxel (wöchentlich) und Mitoxantron (LoE 2, Gr B)</li> </ul> <p><b>Zweitlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitoxantron <i>"For now, mitoxantrone is considered the de facto second-line chemotherapy, but has limited activity and increased toxicity in this setting". (LoE 4, Gr D)"</i></li> <li>• Docetaxel Wiederbehandlung Bei Patienten die keine definitive Docetaxel-Resistenz gezeigt haben, kann eine erneute Behandlung mit Docetaxel in Betracht gezogen werden: <i>"For patients who have not demonstrated definitive evidence of resistance to docetaxel, retreatment with docetaxel agent can be considered"</i> (LoE 3, Gr C)</li> <li>• Cabazitaxel <i>"In light of these positive results, cabazitaxel may soon play a prominent role as second-line treatment in CRPC patients."</i></li> </ul> <p><b>Nicht empfohlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estramustin wird aufgrund eines erhöhten Risiko bei klinisch bedeutsamen Toxizitäten, bei gleichzeitigem Fehlen eines Nachweises hinsichtlich einer Lebensverlängerung oder Palliation, nicht empfohlen (LoE 2, Grade C).</li> </ul> <p><b>Systemic corticosteroid therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroid therapy with low-dose prednisone or dexamethasone may also offer improvements in PSA values and/or palliative outcomes in up to 30% of patients in both symptomatic and asymptomatic men. Steroids may also exert an anti-neoplastic effect on prostate cancer (<b>LoE: 3 / SoE: C</b>).</li> </ul> <p><b><u>Asymptomatic patients:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In patients who develop CRPC and who are relatively asymptomatic, secondary hormonal treatments may be attempted. (<i>Level 2 Evidence, Grade C recommendation</i>). <i>Erläuterung: To date, no study of secondary hormone treatment has demonstrated benefits in terms of survival, but most trials have been smaller and heavily confounded by the future treatments used. In patients treated with luteinizing-hormonereleasing hormone agonist monotherapy or who have had anorchidectomy, total androgen blockade (TAB) with testosterone antagonists, such as bicalutamide, can offer PSA responses in 30% to 35% of patients. For patients who progress on ADT without evidence of distant metastases, it is suggested to screen them for bone metastases and to monitor them</i></li> </ul>

	<p><i>for visceral metastases/progression with abdomen and chest imaging. Exact timing of imaging may be modulated using PSA doubling time. Imaging techniques most commonly used include nuclear bone scans and abdominal computed tomography and chest X-ray. The role of magnetic resonance imaging and positron emission tomography is still unclear.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Because the androgen receptor remains active in most patients who have developed castration resistant disease, it is recommended by groups, such as ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), CCO (Cancer Care Ontario) and others, that ADT should be continued. <i>(Level 3 Evidence, Grade C recommendation).</i></li> <li>• Corticosteroid therapy with low-dose prednisone or dexamethasone may also offer improvements in PSA values and/ or palliative outcomes in up to 30% of patients in both symptomatic and asymptomatic men. Steroids may also exert an anti-neoplastic effect on prostate cancer. <i>(Level 3 Evidence, Grade C recommendation)</i></li> </ul>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN):</b> NCCN Guidelines Version 3.2012 Prostate Cancer [25]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic chemotherapy should be reserved for men with castration-recurrent metastatic prostate cancer except when studied in clinical trials. <b>(2A recommendation)</b></li> <li>• Every 3-week docetaxel and prednisone is the preferred first-line chemotherapy treatment based upon phase 3 clinical trial data for men with symptomatic castration-recurrent prostate cancer. Symptomatic patients who are not candidates for docetaxel-based regimens could be treated with mitoxantrone and prednisone.</li> <li>• Only regimens utilizing docetaxel on an every 3 week schedule demonstrated beneficial impact on survival. The duration of therapy should be based on the assessment of benefit and toxicities. In the pivotal trials establishing survival advantage of docetaxel-based chemotherapy, patients received up to 10 cycles of treatment if no progression and no prohibitive toxicities were noted. <b>(category 1)</b></li> <li>• Men who failed docetaxel-based chemotherapy should be encouraged to participate in clinical trials. However, cabazitaxel with prednisone has been shown in a randomized phase 3 study to prolong overall survival, progression-free survival, and PSA and radiologic responses when compared with mitoxantrone and prednisone and is FDA approved in the post-docetaxel second line setting. <b>(category 1)</b></li> <li>• Mitoxantrone has not demonstrated a survival improvement in this post-docetaxel setting but remains a palliative therapeutic option, particularly in men who are not candidates for cabazitaxel therapy. No chemotherapy regimen to date has demonstrated improved survival or quality of life following cabazitaxel, and trial participation should be strongly encouraged. Outside of a clinical trial, several systemic agents have shown palliative benefits in single arm studies. Treatment decisions should be individualized based on comorbidities and functional status. Finally, for patients who have not demonstrated definitive evidence of progression on prior docetaxel therapy, retreatment with this agent can be attempted. <b>(2A recommendation)</b></li> <li>• Abiraterone acetate with low-dose prednisone prolongs overall survival among men with metastatic CRPC who have been treated previously with docetaxel, as demonstrated in a randomized, placebo-controlled phase III trial. Statistically significant improvements in time to progression, tumor response and PSA also were observed. Thus, the administration of abiraterone acetate (1000 mg per day without food) with prednisone (5 mg twice daily) is a</li> </ul>

reasonable treatment option after docetaxel has failed. Side effects of abiraterone acetate that require ongoing monitoring include hypertension, hypokalemia, peripheral edema, liver injury, and fatigue, as well as the known side effects of ADT and long-term corticosteroid use. (**category 1**)

- Abiraterone acetate also can be considered for men with metastatic CRPC who are not candidates for chemotherapy. Use of abiraterone acetate in patients who have not received prior docetaxel is based on single-arm, phase 2 clinical trial data. A phase III placebo-controlled trial in the pre-docetaxel setting has been completed; results are not yet available. Until those results are available, docetaxel remains standard of care for CRPC patients refractory to secondary hormone therapy who are candidates for chemotherapy. (**2B recommendation**)

-----  
**Notes:**

Currently, no consensus exists for the best additional therapy following docetaxel failure in metastatic CRPC patients. Options include abiraterone acetate (category 1), cabazitaxel (category 1), salvage chemotherapy, docetaxel rechallenge, mitoxantrone, secondary ADT, sipuleicel-T, and participation in clinical trials.

The NCCN panel included cabazitaxel as an option for second-line therapy after docetaxel failure for patients with symptomatic metastatic CRPC. This recommendation is category 1 based on randomized phase III study data, however, extension of survival is relatively short and side effects are relatively high. ....Cabazitaxel should be stopped upon clinical disease progression or intolerance.....

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

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

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

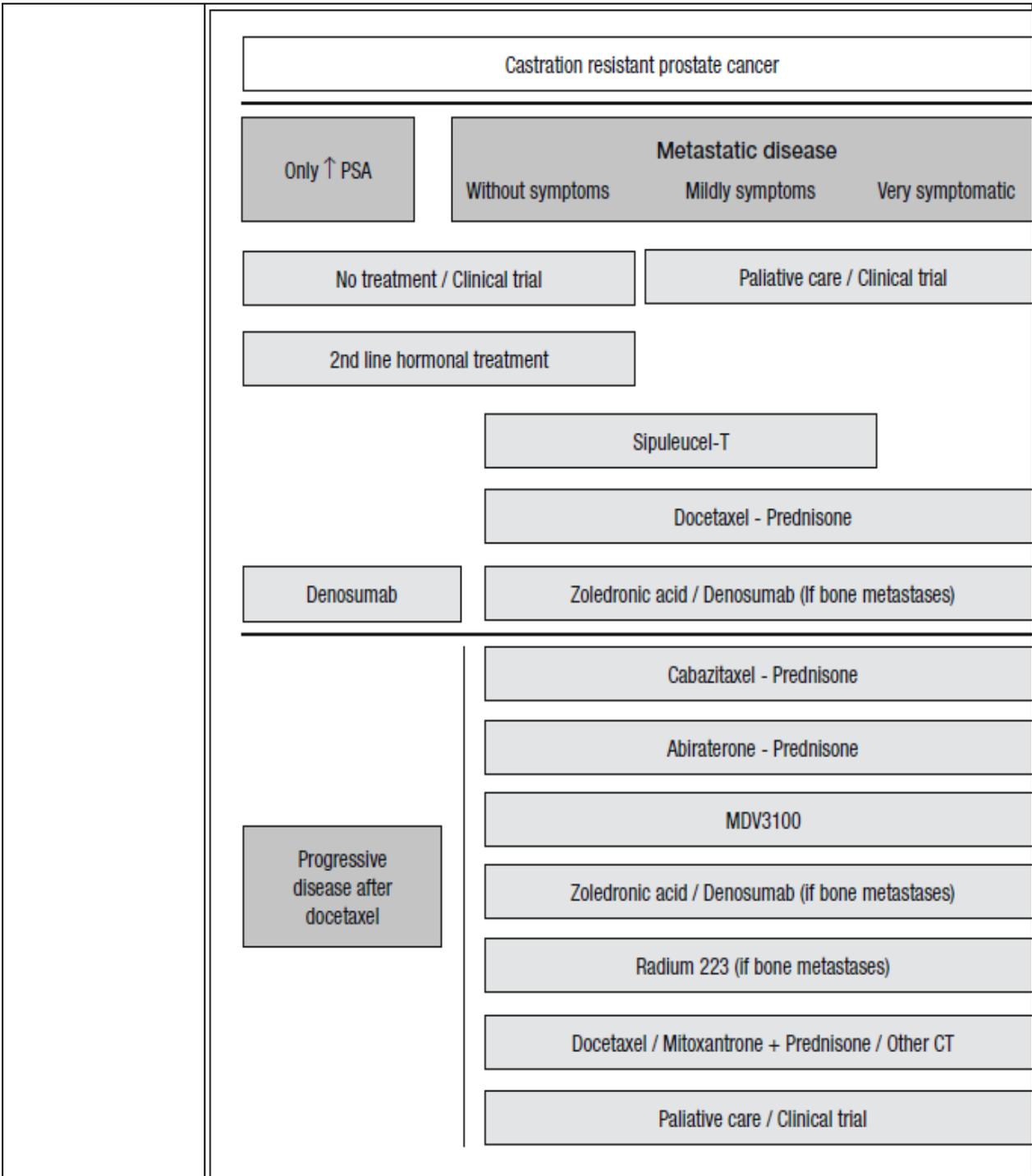
Mitoxantrone remains a palliative treatment option for men who are not candidates for taxane-based therapy based on older randomized studies showing improved palliative responses and duration of palliative benefit.

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

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

→ Systemic Therapy for metastatic CRPC: For symptomatic patients who cannot tolerate docetaxel, mitoxantrone may provide palliative benefit. The traditional

<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2013: Prostate Cancer [26]</b></p>	<p>option of glucocorticoids and external beam radiotherapy (EBRT) for symptomatic bone metastases remains available for patients with focal pain or impending pathologic fractures.</p> <p><i>Note: Alle recommendations are category 2A unless otherwise indicated</i></p> <p><u>Studies positive for metastases</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintain castrate serum levels of testosterone and</li> <li>• Denosub (category 1) or zoledronic acid (category 1) if bone metastases</li> </ul> <p><u>Symptomatic:</u></p> <p><u>Yes:</u> Docetaxel (category 1); Radium-223 for symptomatic bone metastases (category 1); Mitoxantrone (for patients who are not candidates for docetaxel-based regimens); Abiraterone acetate (for patients who are not candidates for docetaxel-based regimens); Enzalutamide (for patients who are not candidates for docetaxel-based regimens); Palliative RT or radionuclide for symptomatic bone metastases; Clinical trial.</p> <p><u>No:</u> Sipuleucel-T (category 1); Secondary hormone therapy (antiandrogen, antiandrogen withdrawal, abiraterone acetate (category 1); enzalutamide, ketoconazole, steroids, DES or other estrogen); Docetaxel (Note: 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 hepatic metastases despite lack of symptoms); Clinical trial</p>
<p><b>Arranz et al. (2012): SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer [27]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Available treatments for CRPC include second hormonal manoeuvres (such as anti-androgen withdrawal, corticosteroids, oestrogens, ketoconazole or abiraterone acetate), as well as immunotherapy, chemotherapy and bone-targeted therapies.</li> </ul>



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

<p><b>American Urological Association (AUA) Guideline, 2013:</b> Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. [28]</p>	<p><b>Asymptomatic or minimally symptomatic, mCRPC without prior docetaxel chemotherapy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinicians should offer abiraterone + prednisone, docetaxel, or sipuleucel-T to patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy. [<i>Standard; Evidence Level Grade A (abiraterone)/B (docetaxel) /B (sipuleucel-T)</i>]</li> <li><u>Evidenz zu Abirateron Empfehlung:</u> In the COU-AA-302 study, Ryan et al.30 randomized 1,088 men with mCRPC who had not received prior</li> </ul>
--	--

chemotherapy to receive either abiraterone 1,000mg daily plus prednisone 5mg twice a day or placebo plus prednisone 5 mg twice daily. The primary outcomes of the study were radiographic-progression free and OS. Participants randomized to receive abiraterone + prednisone had statistically significant improvement in radiographic progression-free survival and showed a trend towards improvement in OS (HR=0.53 (p<0.001) and 0.75 (p=0.01), respectively). Although grade 3-4 mineralocorticoid related adverse events and liver function abnormalities were more common in the abiraterone group, the agent was generally well-tolerated. Abiraterone is associated with expected increases in mineralocorticoids upstream of CYP17A, accounting for the treatment-related side effects, such as hypertension, hypokalemia, edema and fatigue that respond to low dose glucocorticoids. Use of abiraterone in combination with low-dose prednisone is required to prevent these treatment-related increases in ACTH and attendant side effects.

Evidenz zu Docetaxel Empfehlung: In the TAX-327 trial, Tannock et al.<sup>4</sup> randomized 1,006 men with mCRPC and good performance status to receive 5mg prednisone twice daily and either docetaxel 75mg/M<sup>2</sup> every three weeks; docetaxel 30mg/M<sup>2</sup> weekly or; mitoxantrone 12mg/M<sup>2</sup> weekly. As the primary outcome of this trial was survival, mitoxantrone effectively served as a “placebo” arm, as a prior RCT showed symptom improvement but failed to show a survival advantage associated with mitoxantrone when compared to placebo.<sup>31</sup> Patients who received docetaxel + prednisone every three weeks in TAX-327 had significantly better survival than those receiving mitoxantrone (HR for death: 0.75, p=0.009). Median survival in the docetaxel + prednisone every three weeks group was 18.9 months compared to 16.5 months in the mitoxantrone group. While this study provides strong evidence to support the use of docetaxel + prednisone in men with mCRPC, there are two important caveats to bear in mind, particularly when comparing it to later studies on newer agents. First, this study did include many patients with symptomatic mCRPC (Index Patient 3). Second, 26% of patients in the docetaxel + prednisone every three weeks arm had one or more serious adverse events, and roughly 11% of patients in this group discontinued treatment due to adverse events. In a second study, SWOG 9916 tested docetaxel and estramustine v. mitoxantrone and prednisone for 12 cycles in 674 men with mCRPC. 5 Patients in the docetaxel + prednisone arm had improvements in median survival (17.5 v. 15.6 months, p=0.02) and time to progression (TTP) (6.3 v. 3.2 months, p <0.001) and a 20% reduction in risk of death. The side effect profile associated with docetaxel may lead patients to delay docetaxel treatment until symptomatic or to elect not to receive this treatment at all. A thorough discussion of the risks and benefits of this treatment is warranted with all patients who are considering this therapy.

- Clinicians may offer first- generation anti-androgen therapy, ketoconazole + steroid or observation to patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy who do not want or cannot have one of the standard therapies. (*Option;*

	<p><i>Evidence Level Grade C)</i></p> <p><u>Evidenz zur Empfehlung:</u> In patients who elect not to receive the standard therapies, there are a number of other options available. Data to support the use of these options in the setting of asymptomatic or minimally-symptomatic prostate cancer is limited and generally of lesser strength than the standard treatments. Some have suggested that the removal of anti-androgen therapy may have a beneficial effect on mCRPC. The majority of these studies supporting this approach are observational.<sup>32-34</sup> The single RCT addressing this issue failed to show any survival benefit associated with anti-androgen withdrawal.<sup>35</sup> Currently, enzalutamide is undergoing study (Prevail trial) in the asymptomatic or minimally-symptomatic CRPC patient who has not received prior docetaxel.</p> <p>Finally, some patients may not wish to pursue any therapy, waiting for the onset of symptoms to pursue treatment (if they were to ever elect treatment at all). Given current data in this patient population, this approach is a reasonable option. In all cases, the patient's preferences and personal goals should be considered when choosing therapy for asymptomatic or minimally symptomatic CRPC.</p>
<p><b>Cancer Council Australia (CCA), 2010:</b> Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer [29]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• There is a sequence of actions that should be followed when a patient is shown to have progressive cancer on androgen deprivation therapy. First, confirm that the patient has a castrate level of testosterone if on an LHRH agonist therapy. If the patient is also on a nonsteroidal anti-androgen, this agent could be withdrawn and observed for the possibility of an anti-androgen withdrawal phenomenon. It is reasonable to trial further hormone manipulations if the patient is asymptomatic or minimally symptomatic prior to use of chemotherapy (e.g. docetaxel). (LoE: Grade C)</li> </ul> <p><u>Summary of Evidence:</u> <i>Data from large randomised studies are limited. No second-line hormone manipulation in an RCT has been clearly shown to lead to an improvement in overall survival. A minority of patients have prolonged disease control with further hormone manipulations such as an anti-androgen or adrenal androgen suppression with ketoconazole and hydrocortisone In one RCT, overall quality of life scores, pain scores and gastrointestinal symptom scores were significantly better with prednisone compared with flutamide.(Level: II)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There is insufficient evidence to make a recommendation as to whether a patient should continue LHRH agonist therapy once his disease has progressed while on androgen deprivation. (LoE: Grade D)</li> </ul>
<p><b>Horwich et al., 2013:</b> Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.[30]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who develop CRPC should continue androgen suppression and be considered for further hormone therapies; chemotherapy might be preferable in those with poor initial hormone response or severe symptoms. In patients progressing following docetaxel, treatment with abiraterone, or enzalutamide, should be discussed if not used previously [LoE: II, A].</li> </ul> <p><u>Erläuterung zur Empfehlung:</u> <i>Second-line hormone therapies include anti-androgens, corticosteroids, oestrogens and CYP17 inhibitors, and can be effective in those relapsing on androgen deprivation. For example, the anti-androgen flutamide achieves objective responses in about 15% of patients</i></p>

	<p>with PSA progression but with no survival benefit. Low dose corticosteroids decrease adrenal function including production of androgens and lead to responses in approximately one-third of cases. Oestrogens can also lead to responses in 20%–40% of patients who have failed ADT though side-effects including gastrointestinal irritation, fluid retention and venous thrombosis are not uncommon.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Docetaxel using a 3-weekly schedule should be considered for symptomatic, castration-resistant disease [LoE: I, A]. <i>Erläuterung zur Empfehlung:</i> In a large international multicentre stage III trial (TAX327), two different schedules of docetaxel with prednisone were compared with a combination of mitoxantrone and prednisone. One thousand and six patients were recruited and randomly assigned between weekly docetaxel at 30 mg/m<sup>2</sup> for five out of every 6 weeks, 75 mg/m<sup>2</sup> with docetaxel every 3 weeks and mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks. Patients in all arms of the trial received prednisone. The median survival was 19.2 months in the 3-weekly docetaxel arm, 17.8 months in the weekly docetaxel arm and 16.3 months after mitoxantrone. Slightly less than one-quarter treated with docetaxel had a significant improvement in the quality of life. Almost half of the patients treated with docetaxel had a 50% decrease in PSA. The side-effects of docetaxel chemotherapy included grade III to IV neutropenia in 32% of patients treated with 3-weekly docetaxel but in only 1.5% of those treated with weekly docetaxel. Other side-effects included fatigue, alopecia, diarrhoea, neuropathy, peripheral oedema and male dystrophy. The conclusion was that 3-weekly docetaxel was superior to the other treatments in its palliative effects and in prolongation of survival. Docetaxel with estramustine is also an effective regimen but appears to be more toxic. The standard 3-weekly schedule was compared to administering 50 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks, in a multicentre trial in 346 patients with metastatic CRPC from Finland, Ireland and Sweden.</li></ul>
--	--

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

---

### Einzelstudien

<p><b>De Bono et al. 2010:</b> Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. [31]</p>	<p><b>Design:</b> Randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie (<b>TROPIC-Studie</b>)</p> <p><b>Population:</b> 755 Patienten mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom. Die Patienten haben vorab eine Hormontherapie bekommen und zeigten während oder nach einer Docetaxel-basierten Therapie einen Progress. In einem frühen Amendment (nach 59 Patienten) wurde die Docetaxel-Mindestdosis auf 225 mg/m<sup>2</sup> festgelegt.</p> <p><b>Intervention:</b> Die Patienten wurden auf Cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>; i.v.; n=378 Patienten) oder Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup>; i.v.; n=377) randomisiert. Alle Patienten erhielten 10 mg/d Prednison (oder Prednisolon). Begleitende Bisphosphonat-Therapie war erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Einschlusskriterien:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Pathologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom mit dokumentierter Krankheitsprogression während oder nach der Behandlung mit Docetaxel.</li><li>○ Alter ≥ 18 Jahre mit einem ECOG Score von 0 bis 2.</li><li>○ Progression (PSA oder RECIST)</li><li>○ Kastration (chirurgisch oder medikamentös),</li><li>○ Adäquate hämatologische, hepatische, renale und kardiale Funktion</li></ul></li><li>• <b>Ausschlusskriterien:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Patienten mit vorangegangener Mitoxantron-Therapie, Strahlentherapie ≥ 40% des Knochenmarkes oder Krebstherapie innerhalb der 4 Wochen vor Einschluss in die Studie</li><li>○ Grad ≥ 2 periphere Neuropathie oder Stomatitis</li><li>○ Andere schwere Krankheiten inkl. sekundäre Krebstumore</li><li>○ Überempfindlichkeit hinsichtlich der Studienarzneimittel</li><li>○ Kumulative Docetaxel Dosis &lt; 225 mg/m<sup>2</sup> (Amendment)</li><li>○ Vorherige Malignität (es sei den krankheitsfrei für ≥ 5 Jahre)</li><li>○ Gehirn- oder leptomeningeale Beteiligung.</li></ul></li><li>• <b>Endpunkte:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</li><li>○ Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt: definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Tag der Progression von Tumor, PSA und Schmerz oder Tod). Weitere sekundäre Endpunkte waren: Tumor-, PSA-, und Schmerzansprechrage, die allgemeine Sicherheit und die Pharmakokinetik.</li></ul></li><li>• <b>Ergebnisse</b> (jeweils Cabazitaxel vs. Mitoxantron):<ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>Medianes Gesamtüberleben:</b> 15,1 Monate (14,1-16,3) vs. 12,7 (11,6-</li></ul></li></ul>
---	---

	<p>13,7); HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p &lt; 0,0001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Medianes progressionsfreies Überleben:</u> 2,8 Monate (2,4-3,0) vs. 1,4 (1,4-1,7); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p&lt;0.0001</li> <li>○ <u>Tumoransprechrte:</u> 14,4% (9,6-19,3) vs. 4,4% (1,6-7,2); OR: 3,65; 95% KI: 1,68-7,93; p = 0,0005</li> <li>○ <u>PSA-Ansprechrte:</u> 39,2% (33,9-44,5) vs. 17,8% (13,7-22,0); OR: 2,97; 95% KI: 2,07-4,26; p = 0,0002</li> <li>○ <u>Tumorprogression:</u> 8,8 (3,9-12,0) Monate vs. 5,4 (2,3-10,0) Monate, HR: 0,61; 95% KI: 0,49-0,76; p &lt; 0,0001</li> <li>○ <u>PSA-Progression:</u> 6,4 (2,2-10,1) Monate vs. 3,1 (0,9-9,1) Monate; HR: 0,75; 95% KI: 0,63-0,90; p = 0,001</li> <li>○ <u>Schmerzansprechen und Schmerzprogression:</u> keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0,63 und p=0,52)</li> </ul> <p>• <b>Nebenwirkungen (UE) Cabazitaxel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren hämatologischer Art. UE ≥ Grad 3: Neutropenie (82%); febrile Neutropenie (8%); Leukopenie (68%); Anämie (11%); Thrombozytopenie (4%).</li> <li>○ Andere Nebenwirkungen die bei ≥ 20% der Patienten berichtet wurden waren: Diarrhöe (47%); Fatigue (37%); Asthenie (20%); Übelkeit (34%); Erbrechen (23%) und Verstopfung (20%).</li> <li>○ 18 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion; davon 7 Patienten aufgrund einer Neutropenie bzw. deren klinischen Folgen</li> </ul> <p><u>Allgemeine Hinweise:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Standard für die Definition für Docetaxel-Resistenz fehlt. Die Definition der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom bleibt schwierig und basiert oft auf einer Kombination aus Parametern, wie steigende PSA-Konzentration (Serum), neuen bzw. vergrößerten radiologischen Läsionen oder Auftreten von Symptomen.</li> <li>○ Studien sind nötig, die den klinischen Nutzen von neuen Biomarkern wie z.B. zirkulierende Tumorzellen 19 oder "caspase-cleaved cytokeratin product M3020" evaluieren um die frühe Identifikation eines Krankheitsprogresses und die Definition einer Docetaxel Resistenz zu verbessern.</li> <li>○ Es wurden in der Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben.</li> </ul>
<p><b>de Bono et al. 2011:</b> Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. [32]</p> <p><i>Siehe auch: Sonpavde et al. 2011[33]</i></p>	<p><u>Design:</u> Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie.</p> <p><u>Vergleich:</u> Abirateronacetat plus Prednison vs. Placebo plus Prednison (2:1 Verhältnis); bei Patienten die vorher eine Docetaxeltherapie erhalten haben (Docetaxel Therapieversagen)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben.</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PSA Progression; PPS, PSA Ansprechen.</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf N=1195 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12.8 Monaten, zeigte sich ein stat. signifikant längeres Gesamtüberleben unter</li> </ul>

	<p>einer Therapie mit Abirateronacetat plus Prednison, wenn gegen Placebo plus Prednison verglichen wurde (14.8 Monate vs. 10.9 Monate; HR: 0.65; 95% KI: 0.54 - 0.77; p&lt;0.001). Daraufhin wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben (Zwischenanalyse).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Alle anderen sekundären Endpunkte, zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von Abirateronacetat gegenüber Placebo (PSA Progression: 10.2 vs. 6.6 Monate; p&lt;0.001) / PPS: 5.6 Monate vs. 3.6 Monate; p&lt;0.001), und PSA Ansprechen: 29% vs. 6%, p&lt;0.001).</li> <li>• <u>Nebenwirkungen:</u> Die häufigste Nebenwirkung war Fatigue, welche in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar auftrat. Ander häufig auftretende Nebenwirkungen waren Rückenschmerz, Übelkeit, Verstopfung, Knochenschmerz und Arthralgie (meistens Grad 1 oder 2). Es traten mehr Harnwegsinfektionen unter Abirateronacetat auf (Grad 1 oder 2). Nebenwirkungen die mit einem erhöhten Mineralcorticoid-Level assoziiert waren (u.a. Hypokalemie; Flüssigkeitsretention, Ödeme, Hypertension), sowie Herzerkrankungen und Leberfunktionsstörungen, kamen häufiger unter einer Therapie mit Abirateronacetat vor.</li> </ul>
<p><b>Berthold et al. 2008:</b> Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study.[34]</p>	<p>Overall survival (primary end point): statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. The median survival was 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group compared with 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. There was no statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group, with a hazard ratio for death of 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quality of life response was defined as a 16-point improvement in score on the Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) questionnaire, compared with baseline, on two measures at least 3 weeks apart. There was a statistically significant benefit in terms of quality of life response observed for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), giving a relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45, p = 0.009) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56, p= 0.005) for the weekly docetaxel group. The responses to the FACT-P questionnaire were not mapped to utility values.</li> <li>• In TAX327 a statistically significant benefit in terms of PSA response was observed for the 3-weekly docetaxel group (45% [131/291] response; 95% CI 40 to 51%) compared with the mitoxantrone group (32% [96/300] response; 95% CI 26 to 37%), giving a relative risk of 1.41 (95% CI 1.14 to 1.73).</li> </ul>
<p><b>Fossa et al. 2001:</b> Flutamide versus prednisolone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III Study of the European</p>	<p><u>Design:</u> randomisierte, kontrollierte Phase III Studie</p> <p><u>Vergleich:</u> Flutamid vs. Prednisolon</p> <p><u>Population:</u> symptomatische Prostatakarzinompatienten, die nach einer androgen-ablativen Therapie progredient waren.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Zeit bis zur Progression (TTP), Gesamtüberleben, Lebensqualität, Nebenwirkungen, subjektives Ansprechen (Kategorien: Ansprechen, kein Ansprechen, Progression)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 201 Patienten):</u></p>

<p>organization for research and treatment of cancer genitourinary group.[35]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieoptionen hinsichtlich der Zeit bis zur Progression, dem Gesamtüberleben und dem subjektiven Ansprechen.</li> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Prednisolongabe hinsichtlich der Lebensqualität (Schmerz, Fatigue, 'role functioning', Appetitlosigkeit, gastrointestinale Schmerzen, und der allgemeinen Lebensqualität).</li> <li>• Bezogen auf die Nebenwirkungen, musste bei 7 Patienten unter Flutamid und bei 2 Patienten unter Prednisolon die Studie vorzeitig abgebrochen werden.</li> </ul>
<p><b>Shamash et al. 2011:</b> A multi-centre randomized phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol[36]</p>	<p><u>Design:</u> multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie</p> <p><u>Vergleich:</u> Dexamethasonm Aspirin und einer zusätzlich sofortigen Gabe von Diethylstilbestrol (DAiS-Regimen) vs. Dexamethason, Aspirin und einer zusätzlich verzögerten Gabe (bis Krankheitsprogression) von Diethylstilbestrol (DAdS-Regimen)</p> <p><u>Population:</u> Chemotherapie naive CRPC-Patienten</p> <p><u>Endpunkte:</u> Anteil an Patienten die ein 50%iges PSA Ansprechen erreichen, Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben, Lebensqualität</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 270 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigten sich weder bei dem Endpunkt PSA Ansprechen, Gesamtüberleben, noch bei dem Endpunkt PFS ein stat. signifikanter Unterschied zwischen den beiden Regimen.</li> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikant höheres Ansprechen unter einer DAiS Gabe, gegenüber einem Regimen mit Dexamethason und Aspirin (DA) bevor Distrhylstilbestrol hinzugefügt wurde (p=0.002). Ein stat. signifikanter Vorteil unter der Dais Therapie gegenüber DA, hinsichtlich der medianen Zeit bis zu einer Progression (p&lt;0.001).</li> <li>• Es traten stat. signifikant mehr Nebenwirkungen auf, wenn ein DAiS Regimen mit einer DA Therapie verglichen wurde. Dies betrifft die Nebenwirkungen: veno-thromboembolische Ereignisse (22% DAiS vs. 11% DA; p= 0.02); schmerzhafte Gynäkomastie (40% DAiS vs 1% DA; p=0.001).</li> </ul>
<p><b>Tannock et al. 2004:</b> Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer.[37]</p>	<p><i>Siehe Literaturübersicht</i></p>
<p><b>Petrylak et al. 2004:</b> Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.[38]</p>	<p><i>Siehe Literaturübersicht</i></p>

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

### Cochrane Library am 27.08.2013

#	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees	3000
#2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw and (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma OR neoplasm* OR adenocarcinoma):ti,ab,kw	4384
#3	(#1 OR #2) , from 2011 to 2012	1201

Cochrane Reviews (37) Other Reviews (179) Trials (3762) Methods Studies (99)  
Technology Assessments (193) Economic Evaluations (113) Cochrane Groups (1)

→ importiert: 27 Cochrane Reviews, 115 Other Reviews, 71 Technology Assessments

### SR, HTAs in PubMed (Medline) am 27.08.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh]	86416
2	"Neoplasm Metastasis"[Mesh]	148448
3	(prostate[Title/Abstract]) OR prostatic[Title/Abstract]	134790
3 4	(((((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract])	1861807
5	(#2) AND #3	6864
6	(#3) AND #4	97710
7	(#1) OR #5 OR #6	113361
8	(((((independent[Title/Abstract]) OR independence[Title/Abstract]) OR resistant[Title/Abstract]) OR resistance[Title/Abstract]) OR refractory[Title/Abstract])	1231509
9	((((hormone[Title/Abstract]) OR androgen[Title/Abstract]) OR castrate[Title/Abstract]) OR castration[Title/Abstract])	336221
10	((((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract])	802957
11	((#8) AND #9) AND #10	6564
12	(#7) AND #11	4678
13	(#12) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	156
14	(#12) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND	99

	based[Title/Abstract]))))	
15	(#14) OR #13	193
16	(#15) AND ("2008/08/01"[PDAT] : "2013/08/28"[PDAT])	111

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 109 von 111 Treffer

#### Leitlinien in PubMed (Medline) am 27.08.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh]	86416
2	"Neoplasm Metastasis"[Mesh]	148448
3	(prostate[Title/Abstract] OR prostatic[Title/Abstract])	134790
3 4	(((((cancer[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract])	1861807
5	(#2) AND #3	6864
6	(#3) AND #4	97710
7	(#1) OR #5 OR #6	113361
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	199
9	(#7) AND guideline*[Title]	332
10	(#8) OR #9	446
11	(#10) AND ("2008/08/01"[PDAT] : "2013/08/28"[PDAT])	200

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 28 von 200 Treffer

## Literatur:

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cabazitaxel. Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat, vom 29. März 2012. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Abirateron\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf), Zugriff am 29.08.2013.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Juli 2013. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-neuesAWG\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf), Zugriff am 29.08.2013.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand 11.04.2013. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 (IQWiG-Berichte - Nr. 160): [https://www.iqwig.de/download/A13-06\\_Abirateronacetat\\_neues\\_Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-06_Abirateronacetat_neues_Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet), vom 4. Juli 2013. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-neuesAWG\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf), Zugriff am 28.08.2013.
8. Shelley M, Harrison C, Coles B, Stafforth J, Wilt T, Mason M. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (4): CD005247.pub2.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. NICE Technology Appraisal Guidance 101. Stand: Juni 2009. London: NICE, 2009
10. Winqvist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. BMC Cancer 2006; 6: 112.
11. De Dosso S., Berthold DR. Docetaxel in the management of prostate cancer: current standard of care and future directions. Expert Opin Pharmacother 2008; 9 (11): 1969-79.
12. Collins R, Trowman R, Norman G, Light K, Birtle A, Fenwick E, Palmer S, Riemsma R. A systematic review of the effectiveness of docetaxel and mitoxantrone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. Br J Cancer 2006; 95 (4): 457-62.

13. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Docetaxel-based therapy with or without estramustine as first-line chemotherapy for castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137 (12): 1785-90.
14. Mathew P, Dipaola R. Taxane refractory prostate cancer. *J Urol* 2007; 178 (3 Pt 2): S36-S41.
15. Chowdhury S, Burbridge S, Harper PG. Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (12): 2064-70.
16. Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC). The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011 2011; [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/RDTC\\_Cabazitaxel\\_ER.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/RDTC_Cabazitaxel_ER.pdf), Zugriff am .
17. NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre, 2009
18. Nachtnebel A. Cabazitaxel (Jevtana) for the second-line therapy of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. DSD: Horizon Scanning in Oncology 16, 2011
19. Beckett RD, Rodeffer KM, Snodgrass R. Abiraterone for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ann Pharmacother* 2012; 46 (7-8): 1016-24.
20. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0-1. Aktualisierung 2011. Stand: September, 2011. AWMF Leitlinien-Register Nr 043-022OL [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf), Zugriff am 09 07 2012
21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatment. London: NICE, 2009
22. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. [EAU guidelines on prostate cancer] Guia de la EAU para el cancer de prostata. *Actas Urol Esp* 2009; 33 (2): 113-26.
23. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate cancer. Stand: März 2013. Arnhem: EAU, 2013 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf), Zugriff am 27.08.2013.
24. Saad F, Hotte S. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2010; 4 (6): 380-4.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 3.2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf), Zugriff am 09 07 2012
26. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Prostate Cancer: NCCN Guideline. Vers. 04.2013. Fort Woshington, PA (USA): NCCN [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf), Zugriff am 28.08.2013.
27. Arranz Arijia JA, Cassinello EJ, Climent Duran MA, Rivero HF. SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2012; 14 (7): 520-7.
28. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, Lin DW, Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Penson DF, Kibel AS. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013; 190 (2): 429-38. <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf>, Zugriff am 27.08.2013.
29. Australian Cancer Network Management of Metastatic Prostate Cancer Working Party. Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network(2010)

30. Horwich A, Parker C, de RT, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;
31. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1147-54.
32. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI, Cou AA. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011; 364 (21): 1995-2005.
33. Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J, Mason MD, Malavaud B, Tombal B, Sternberg CN. The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2011; 60 (2): 270-8.
34. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (2): 242-5.
35. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, Aaronson N, de PL, Collette L. 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* 2001; 19 (1): 62-71.
36. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, Protheroe A, Mithal N, Mills R, Beard R, Wilson P, Tranter N, O'Brien N, McFaul S, Oliver T. 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* 2011; 104 (4): 620-8.
37. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1502-12.
38. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1513-20.