

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-313-z Apalutamid

Stand: Januar 2020

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

Apalutamid zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• Orchiektomie• Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Abirateronacetat: Beschluss vom 07.06.2018 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use), Stand vom 17.10.2019: <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apalutamid	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie(ADT) (siehe Abschnitt5.1).
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko • zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteron- acetat G03HA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. • Initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können. • Zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten. • [...]
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist <ul style="list-style-type: none"> • Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist • zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
GnRH-Antagonisten	
Degarelix L02BX02 FIRMAGON®	FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

GnRH-Agonisten

Buserelin L02AE01 z.B. Profact®	<ul style="list-style-type: none"> • ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. • ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 z.B. Trenantone®	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. • Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie • [...]
Triptorelin L01AA06 z.B. Pamorelin®	ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. • [...]

Weitere Hormontherapeutika

Abirateron- acetat L02BX03 Zytiga®	ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) • [...]
---	---

Zytostatika

Docetaxel L01CD02 Taxotere®	TAXOTERE ist in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie, mit oder ohne Prednison oder Prednisolon, zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom angezeigt.
-----------------------------------	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Indikation	3
2 Systematische Recherche	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	4
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	17
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung des Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit ADT

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.10.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1460 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [3].

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 AWG

Anwendungsgebiet

ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und einer Androgendeprivationstherapie zur Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom ist:

– die konventionelle Androgendeprivation, gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid),

oder

– die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der konventionellen Androgendeprivation:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

Für die Indikation „Behandlung des Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit ADT“ wurde insgesamt 1 Leitlinie identifiziert.

Morris MJ et al., 2018 [5].

ASCO

Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Is there an overall survival (OS) advantage associated with the addition of docetaxel or abiraterone to androgen-deprivation therapy (ADT) in men with metastatic non-castrate prostate cancer?

Other outcomes of interest include progression-free survival (PFS), failure-free survival (FFS), PSA response, overall response rate, and quality of life (QOL).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

This systematic review-based guideline product was developed by a multidisciplinary Expert Panel, which included a patient representative and an ASCO guidelines staff with health research methodology expertise.

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

The Expert Panel was assembled in accordance with ASCO's Conflict of Interest Policy Implementation for Clinical Practice Guidelines. All members of the Expert Panel completed ASCO's disclosure form, which requires disclosure of financial and other interests, including relationships with commercial entities that are reasonably likely to experience direct regulatory or commercial impact as a result of promulgation of the guideline. Categories for disclosure include employment; leadership; stock or other ownership; honoraria, consulting or advisory role; speaker's bureau; research funding; patents, royalties, other intellectual property; expert testimony; travel, accommodations, expenses; and other relationships. In accordance with the Policy, the majority of the members of the Expert Panel did not disclose any relationships constituting a conflict under the Policy.

All funding for the administration of the project was provided by ASCO.

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;

The Expert Panel developed the recommendations using a modified systematic review process that confirmed all available evidence (comprising only phase III RCTs and meta-analyses) had been obtained.

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
An earlier draft of this guideline was submitted to four external reviewers with content expertise. It was rated as high quality, and it was agreed it would be useful in practice. Review comments such as updating the evidence to include more recent publications and interpretation of the evidence and what it means for various patient subgroups were reviewed by the Expert Panel and integrated into the final manuscript before approval by the Clinical Practice Guideline Committee.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert
The ASCO Expert Panel and guidelines staff will work with co-chairs to determine the need for updating based on formal review of the emerging literature. This process uses a signals approach that is designed to identify only new, potentially practice-changing data—signals—that might translate into revised practice recommendations. The approach relies on targeted routine literature searching and the expertise of ASCO Expert Panel members to help identify potential signals. The Methodology Supplement (available at www.asco.org/genitourinary-cancer-guidelines) provides additional information about the signals approach.

Recherche/Suchzeitraum:

- Fully published English-language reports of phase III RCTs published from 2015 through October 2017. PubMed and the Cochrane Collaboration Library electronic databases (\pm meeting abstracts)

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like "must," "must not," "should," and "should not" indicates that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Empfehlungen

ADT Plus Abiraterone

- For men with high-risk de novo metastatic non-castrate prostate cancer, the addition of abiraterone to ADT should be offered per LATITUDE

(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with high-risk disease per LATITUDE).

Qualifying Statements

LATITUDE examined the benefits of abiraterone acetate in newly diagnosed men with metastatic non-castrate disease defined by high-risk factors associated with a poor prognosis including at least two of the following high-risk factors: a Gleason score ≥ 8 , at least three bone lesions, and presence of measurable visceral disease. STAMPEDE did not include a high risk definition.

The addition of either docetaxel or abiraterone to ADT in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer offers a survival benefit as compared with the use of ADT alone. The strongest evidence of benefit with docetaxel is in men with de novo metastatic HVD, whereas the data in other patients with metastatic disease are less clear. LATITUDE and STAMPEDE are mutually supportive for treating high-risk disease with ADT and abiraterone, with only STAMPEDE furnishing evidence that includes men with lower-risk disease.

11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387:1163-1177, 2016 Crossref, Medline, Google Scholar
12. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377: 338-351, 2017 Google Scholar

In der übergeordneten Indikation „Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit ADT“ wurden insgesamt 4 Leitlinien identifiziert [1,4,6,9] und aufgrund des Versorgungskontextes wird nur die aktuelle deutsche S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ dargestellt [4].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [2,4].

Deutsche Gesellschaft für Urologie

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, Mai 2019

Leitlinienorganisation/Fragestellung:

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium, zusammengesetzt aus Wissenschaftler*innen, Kliniker*innen und Vertretern des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz wurden dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren wurden dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Literaturrecherche erfolgte in Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) & Cochrane (<http://www.cochranelibrary.com>), außerdem auf Webseiten von nationalen und internationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren und via www.google.de im Zeitraum 26.10.2017 bis 06.11.2017

Level of Evidence (LoE)

- LoE nach SIGN

	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1 +	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)

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

Grade of Recommendation (GoR)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
O	Empfehlung offen	Kann
Statements	Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet u. können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.	
Expertenkonsens (EK)	Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Der Begriff ‚Expertenkonsens‘ ersetzt den in den bisherigen Versionen der Leitlinie genutzten Begriff ‚Good Clinical Practice‘ (GCP).	

Empfehlungen

7.3. Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms

7.17	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Level of Evidence 1 +	Die Möglichkeiten der kombinierten Hormon-Therapie mit Docetaxel oder mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) haben die Erstlinienbehandlung des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert.	
	Literatur: [736-740]	
	Gesamtabstimmung: 88 %	

Zur Behandlung des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms wurde bislang eine Androgendeprivation empfohlen, und erst im kastrationsresistenten Stadium eine Chemotherapie. Docetaxel, das in der Kastrationsresistenz verbesserte Überlebensraten zeigt, wurde nun erstmals auch als Kombinationstherapie mit gleichzeitiger Androgendeprivation im hormonsensitiven Stadium geprüft. Zwei neue Studien, CHAARTED [737] und STAMPEDE [738], zeigten einen bedeutsamen Überlebensvorteil bei früher Chemotherapie ab Beginn der Androgendeprivation bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs. Diese Ergebnisse legen nahe, die Indikation zur Chemotherapie bei Männern in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1), anders als bislang Standard, bereits in der hormonsensitiven Situation begleitend zur Androgendeprivation zu stellen (Docetaxel ist zugelassen für hormonrefraktäres metastasiertes Prostatakarzinom). Eine alternative Option stellt die Kombinationstherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) dar. In zwei Studien, LATITUDE [739] und STAMPEDE [740] wurde ebenfalls ein Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Androgendeprivation bei Patienten mit metastasiertem, hormon-sensitivem Prostatakarzinom gezeigt. Es wird darauf hingewiesen, dass es sich derzeit (Stand: Juni 2017) um eine Off-Label-Therapie handelt.

736. Gravis, G., et al., Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(2): p. 149-158.

737. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(8):737-46

738. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de BJ, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77

739. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De PP, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):352-60

740. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillessen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarka A, Parmar MKB, Sydes MR. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):338-51

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Bestandteil der Aufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> - der palliative Charakter der Therapie; - Einfluss auf die Lebensqualität; - die unerwünschten Wirkungen. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [686-688, 691, 692]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Die Empfehlung zur Aufklärung steht vor dem Hintergrund der informierten Entscheidung, wie sie guter klinischer Praxis sowie den Anforderungen des Patientenrechte-Gesetzes entspricht. Patienten sollen gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt die schwierige Frage der Risikoabwägung entscheiden. Die aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen von Hormontherapie und ggf. kombinierter Chemotherapie sollen dem Patienten vermittelt werden.

686. Iversen, P., et al., Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40(6): p. 441-452

687. Studer, U.E., et al., Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J. Clin. Oncol*, 2006. 24(12): p. 1868-1876

688. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group, Immediate versus deferred-treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br. J. Urol.* 1997. 79(2): p. 235-246

691. Boustead, G. and S.J. Edwards, Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 2007. 99(6): p. 1383-1389.

692. Wilt, T.J., et al., Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2001(4): p. CD003506.

7.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) empfohlen werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [736-740]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zur Einschätzung der Effektivität einer Kombinationstherapie von Docetaxel und Androgendeprivation wurden drei methodisch hochwertige randomisierte klinische Studien sowie eine methodisch hochwertige Metaanalyse [745] identifiziert. In zwei von drei Studien, die eine Kombinationstherapie von Docetaxel mit gleichzeitiger Androgendeprivation untersuchten, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 15 bzw. 13,6 Monate (60 vs. 45 bzw. 57,6 vs. 44 Monate; 2.962 bzw. 790 Patienten) [737; 738], die Unterschiede der Ergebnisse einer dritten Studie (62,1 vs. 48,6 Monate; 385 Patienten) waren statistisch nicht signifikant [736]. Das progressionsfreie Überleben bzw. Überleben ohne Therapieversagen war in allen drei Studien durch die Kombinationstherapie signifikant verlängert (Progression: um 10 bzw. 8,5 Monate, Therapieversagen: um 17 Monate). Zwei von drei Studien (CHAARTED und GETUG) führten eine Subgruppenanalyse für Patienten mit hoher Tumormast durch (in beiden Studien definiert als 'visceral metastases or ≥ 4 bone lesions with ≥ 1 beyond vertebral bodies and pelvis', bei GETUG nur als post-hoc Analyse) und finden deutlich bessere Ergebnisse für diese Subgruppe. Die Studie mit der größten Population (STAMPEDE) nimmt diese Subgruppenauswertung nicht vor und kommt dennoch zu einem signifikanten Ergebnis für die Gesamtgruppe. Die Leitliniengruppe adressiert diese Subgruppe in der Empfehlung daher nicht explizit, spricht aber eine abgeschwächte Empfehlung (sollte) aus. In keiner der drei Studien wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich symptomatischer gegenüber asymptomatischer Patienten durchgeführt. Aufgrund der restriktiven Einschlusskriterien der Studien und prognostisch günstigen Faktoren wie einem medianen Alter von 63,5-65 Jahren und den in allen Studien beobachteten vermehrten Grad 3-5 Toxizitäten im jeweiligen Docetaxel-Arm wird die Empfehlung für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit ECOG-Werten von 0 oder 1 ausgesprochen.

Zur Kombinationstherapie von Abirateron und Androgendeprivation liegen Daten aus zwei methodisch hochwertigen randomisierten klinischen Studien vor [739; 740]. Während in der STAMPEDE-Studie – ähnlich wie bereits im Docetaxel-Arm – auch im Abirateron-Arm kein Unterschied in der Gruppe der metastasierten Patienten bezüglich der Metastasenlast gemacht wurde, durften in die LATITUDE-Studie ausschließlich Patienten mit hohem Risikoprofil bei neu diagnostizierter Erkrankung eingeschlossen werden (mindestens zwei von drei Risikofaktoren: Gleason Score von 8 oder höher, mindestens drei Knochenmetastasen, viszerale Metastasen). Zum Gesamtüberleben werden sehr ähnliche, statistisch signifikante *hazard ratios* von 0,62 (95% KI 0,51-0,76) und 0,63 (95% KI 0,52-0,76), jeweils für die gesamte Studienpopulation, berichtet. Stärker ausgeprägt waren die Unterschiede zwischen den Therapie- und Placebo-Gruppen hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies Überleben bzw. *failure-free survival* mit Differenzen von 13,9 bzw. 18,2 Monaten. Die Raten an Nebenwirkungen waren dagegen zumeist höher in den Kombinationstherapie-Gruppen verglichen mit alleiniger Androgendeprivation. Während die STAMPEDE-Studie nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) umfasst, durften in die LATITUDE-Studie auch Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen werden (Anteil an der Studienpopulation unklar). Da die Nachbeobachtungszeit jedoch kürzer war als in der STAMPEDE-Studie, die Therapie aber wiederum über mehrere Jahre gegeben wird und die kumulative Toxizität nicht abzuschätzen ist, spricht die Leitliniengruppe auch für die Kombinationstherapie mit Abirateron nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand eine „sollte“-Empfehlung aus.

Da die Therapie mit Abirateron in den vorliegenden Studien langfristig (bis zum Pro-gress) gegeben wurde und es sich im Vergleich zu Docetaxel um ein patentgeschütztes Medikament handelt, sind die wirtschaftlichen Folgen eines breiten Einsatzes in dieser Indikation bislang noch nicht abzusehen.

Für beide Varianten der Kombinationstherapie herrscht Unsicherheit in der Frage, welche Wirksamkeit eine spätere Sequenztherapie im kastrationsresistenten Stadium hat.

736. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzebec P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El KC, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58
737. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(8):737-46
738. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de BJ, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77
739. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De PP, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):352-60
740. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillessen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):338-51
745. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MK, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Tierney JF. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243-56

7.20	Konsensbasiertes Statement / Empfehlung	neu 2018
EK	Derzeit ist unklar, welche Patientengruppen von welcher Kombinationstherapie den größeren Nutzen haben.	
EK	Die Therapieentscheidung soll abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu den Vorteilen der einen oder der anderen Variante der Kombinationstherapie für spezifische Patientengruppen kann derzeit noch keine Aussage getroffen werden. In der mehrarmigen STAMPEDE-Studie gab es zwar einen Docetaxel- und einen Abirateron-Arm, und es wurde ein stärkerer Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen unter Abirateron als unter Docetaxel berichtet, jedoch nicht im direkten Vergleich. Einerseits wurde in den Studien ein günstigeres Nebenwirkungsprofil von Abirateron beobachtet, andererseits ist die Therapiedauer länger und für Risikopatienten ist die ebenfalls langfristige Gabe von Glucocorticoiden zu bedenken. Daher soll die Wahl der Therapie bei entsprechender Indikation unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen, möglicher Nebenwirkungen sowie dem bestehenden individuellen Komorbiditätsprofil getroffen werden.

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	
O	b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.	
O	c. Die medikamentöse Androgendeprivation kann als Monotherapie oder als maximale Androgenblockade erfolgen.	
B	d. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.	
O	e. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence a-c: 1++ d-e: 1(+)	Literatur: [686-688, 691, 692] Literatur: [36, 686, 687, 692] Literatur: [94, 99, 173, 741] d. und e. Literatur: [742-744]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

a) Eine sofortige hormonablative Therapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [692]. Wie im Kapitel 6.7 „Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting“ beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom ausgeführt, sind die Ergebnisse jedoch im nichtmetastasierten und ebenso im metastasierten Stadium für das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Aufgrund der guten Ansprechraten und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im symptomatischen metastasierten Stadium wird jedoch eine starke Empfehlung zur sofortigen hormonablativen Therapie ausgesprochen. Die kausale Therapie ist einer symptomatischen Behandlung eindeutig vorzuziehen. Neben einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitig eingeleitete Androgendeprivation Komplikationen infolge einer Progression der Grunderkrankung (z. B. durch eine pathologische Fraktur) reduziert [695].

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf dem Boden der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom nicht sicher von der bei Patienten mit metastasiertem PCa differenzieren. Außerdem existiert kein Nachweis dafür, dass sich hormonnaive Patienten in lokalisierten Tumorstadien bezüglich des Ansprechens auf eine AD anders verhalten als solche mit metastasiertem PCa. Demzufolge wurden sowohl in der methodisch guten Metaanalyse von Wilt 2001 [692] als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [36, 695] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen.

b) Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige hormonablative Therapie beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten kontrollierten Studien wirksam zur AD eingesetzt wurden. Der systematische Review von Wilt 2001 [692] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [697] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [686] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [687] ebenfalls LHRH-Agonisten oder Orchiektomie. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie durch LHRH-Agonisten abgeleitet. Von den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinom zugelassen. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analogtherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [36].

c) Die PCTCG-Metaanalyse [741] mit überwiegend metastasierten Patienten weist einen nicht signifikanten etwa zweiprozentigen Vorteil im Fünf-Jahres-Überleben für Patienten mit maximaler Androgenblockade nach. Eine Subgruppenanalyse der maximalen Androgenblockade mit Nilutamid oder Flutamid ergibt einen

signifikanten Fünf-Jahres-Überlebensvorteil zu Gunsten der maximalen Blockade von 3 %. Demgegenüber ist die kombinierte Gabe mit Cyproteronacetat signifikant schlechter als die einfache AD. Insgesamt fiel ein nichtsignifikanter Trend zu mehr Nebenwirkungen in der Gruppe der maximalen AD auf. Aufgrund des geringen Überlebensvorteils durch die kombinierte AD bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität und erheblichen Mehrkosten kommen alle drei Quell-Leitlinien [94, 99, 173] zu dem Schluss, dass die maximale AD nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll. Die ASCO-Leitlinie [36] empfiehlt dagegen eine Berücksichtigung der kombinierten AD („should be considered“) und begründet dies durch einen methodisch von den Autoren dieser Leitlinie als kritisch zu betrachtenden indirekten Analogieschluss aus mehreren Studien [746]. Weiter verweisen die ASCO-Autoren zur Begründung auf eine methodisch schwache Studie von Akaza 2004 (Update in [747]). Die zusätzliche Toxizität von Bicalutamid in der Kombinationstherapie wird von den ASCO-Autoren als minimal bzw. vernachlässigbar klein eingeschätzt. Daraus resultiert die von den übrigen o. g. Leitlinien abweichende Formulierung.

d) Grundlage dieser Empfehlung sind zwei Metaanalysen [742, 743], die jeweils Primärstudien zum Vergleich von kontinuierlicher und intermittierender Androgendeprivation zusammenfassen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien, inklusive der größten Studie mit mehr als eintausend Patienten [744], hatte als Einschlusskriterium für eine Randomisierung zwischen kontinuierlicher oder intermittierender Therapie das Absinken des PSA-Wertes nach einer mehrmonatigen Induktionsphase (bis zu 7 Monate) unter 4 ng/ml. Für Patienten mit höheren Werten nach der ADT-Induktionsphase liegen nach Ansicht der Leitliniengruppe ungenügende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden ADT vor, sodass sie für diese Indikation nicht empfohlen wird.

e) In den vorliegenden, zusammengefassten Studien überwiegend moderater Qualität wurden Patienten unterschiedlicher Stadien eingeschlossen und keine entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Metaanalysen, ebenso wie die größte Studie, welche ausschließlich metastasierte Stadien einschloss, können keine eindeutige Unter- oder Überlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich Gesamt- oder Krebs-spezifischem Überleben sowie der Zeitdauer bis zum Fortschreiten der Krankheit belegen. Allerdings zeigt die Hussain-Studie einen nicht signifikanten Überlebensvorteil von median 5,8 vs. 5,1 Jahren für die kontinuierliche ADT bei deutlichen Limitationen. Auch bezüglich des Schadenspotentials durch Nebenwirkungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität ist die Datenlage unklar oder nicht ausreichend vorhanden, deshalb sollen die individuellen Voraussetzungen des Patienten besonders berücksichtigt werden. Die 2016 aktualisierte EAU-Leitlinie [748] spricht ebenfalls eine kann-Empfehlung zur intermittierenden Therapie nach entsprechender Induktionsphase bei metastasierten Patienten aus.

36. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL, III, Bennett CL, Scher HI. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(12):1596-605
94. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007.
99. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008
173. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.
686. Iversen, P., et al., Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40(6): p. 441-452
687. Studer, U.E., et al., Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J. Clin. Oncol*, 2006. 24(12): p. 1868-1876
688. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group, Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br. J. Urol*, 1997. 79(2): p. 235-246.
691. Boustead, G. and S.J. Edwards, Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*, 2007. 99(6): p. 1383-1389.
692. Wilt TJ, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003506
695. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL, Jr., Bennett CL, Scher HI. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2927-41
697. Byar, D.P. and D.K. Corle, Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCl. Monogr*, 1988(7): p. 165-170.
741. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491-8
742. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemiit M, Vigneault E, Fradet V, Turgeon AF. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1261-9

743. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(16):2029-36
744. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga SS, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM, Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;368(14):1314-25
746. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004;93(9):1177-82
747. Usami M, Akaza H, Arai Y, Hirano Y, Kagawa S, Kanetake H, Naito S, Sumiyoshi Y, Takimoto Y, Terai A, Yoshida H, Ohashi Y. Bicalutamide 80 mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):194-201
748. European Association of Urology (EAU), et al., EAU guidelines on prostate cancer: 6. Disease Management. 2016, EAU: Arnhem.

Pentheroudakis G, 2019 [8].

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Recent eUpdates to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Hepatocellular Carcinoma, Cancer of the Pancreas, Soft Tissue and Visceral Sarcomas, Cancer of the Prostate and Gastric Cancer.

Siehe auch: Parker C et al., 2015 [7]

Fragestellung

Nicht berichtet

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update des Abschnittes „Management of advanced/metastatic disease“ der ESMO Guideline „Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“ [7]

- Repräsentativität des Gremiums unklar;
- Interessenkonflikte der Autoren dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit unklar;
- Eine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar;
- Empfehlungen des Leitlinienupdates sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe zur Recherche und den recherchierten Datenbanken.

LoE/ GoR

Table 1. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America—United States Public Health Coding System ^a [4])	
Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (low methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies of case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk of the disadvantages (adverse events, costs, ...) optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

^aBy permission of the Infectious Diseases Society of America.

Sonstige methodische Hinweise:

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Radiotherapie für Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakrebs mit niedriger Krankheitslast, wird die LL ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

- In *patients with newly diagnosed low-burden metastatic prostate cancer*, prostate radiotherapy is recommended in addition to standard systemic treatment as one treatment option [I, A].

Hintergrundtext:

Two phase III trials have studied the addition of prostate RT to standard systemic treatment in men with newly diagnosed metastatic disease [12, 13]. The STAMPEDE trial included > 2000 patients and showed that RT to the prostate did not improve overall survival (OS) for unselected patients [1]. However, a pre-specified subgroup analysis showed that RT did improve OS (from 73% to 81% at 3 years) in those with a low metastatic burden (defined according to the CHARTED criteria). The HORRAD trial included 432 patients and the results were consistent with STAMPEDE: there was no OS benefit in unselected patients [2]*. In both trials, standard systemic treatment was androgen deprivation therapy (ADT) alone for the majority of patients. Meta-analysis of these two trials found that prostate RT improved 3-year overall survival (OS) by 7% for men with less than five metastases on baseline bone scan [14].

*der farblich markierte Bereich ist ausschließlich online verfügbar

Referenzen:

- 1 und 12. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10162): 2353–2366.
- 2 und 13. Boeve´ LMS, Hulshof M, Vis AN et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019; 75: 410–418.
14. Burdett S, Boeve´ LM, Ingleby FC et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019 Feb 27 [epub ahead of print], doi:10.1016/j.eururo.2019.02.003.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, July 2019)
am 07.10.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR malignan*):ti,ab,kw
3	(#1 OR #2)
4	#3 AND (advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps*):ti,ab,kw
5	#4 with Cochrane Library publication date from Oct 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.10.2019

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms/th[majr]
2	(prostate[tiab]) OR prostatic[tiab]
3	(#2) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	(#3) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR "chemo-hormonal"[tiab] OR hormon*[tiab] OR radiotherap*[tiab] OR posttreatment*[tiab] OR brachytherap*[tiab] OR cryotherap*[tiab])
5	#1 OR #4
6	"high risk"[tiab] OR "very high risk"[tiab]
7	((advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab])
8	(#6 OR #7) AND #5
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw] OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR

	database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	((#9) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.10.2019

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[majr]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(#2) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	((#5) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Prostate cancer; Version 6 [online]. 03.2015. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015. [Zugriff: 07.09.2018]. (Clinical Practice Guideline; Band GU-004). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf>.
2. **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Evidenztabellen zur S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Vers. 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Evidenztabellen_5.0.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 07. Juni 2018 - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 5.1 [online]. AWMF Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 07.10.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.
5. **Morris MJ, Rumble RB, Basch E, Hotte SJ, Loblaw A, Rathkopf D, et al.** Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(15):1521-1539.
6. **Mottet N, Van den Bergh R, Biers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al.** Prostate cancer [online]. Aarnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2019. [Zugriff: 07.10.2019]. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
7. **Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A.** Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v69-77.
8. **Pentheroudakis G.** Recent eUpdates to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Hepatocellular Carcinoma, Cancer of the Pancreas, Soft Tissue and Visceral Sarcomas, Cancer of the Prostate and Gastric Cancer. *Ann Oncol* 2019.
9. **Team NGU.** National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Prostate cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2019.; 2019.