

**DGU** Deutsche Gesellschaft  
für Urologie e.V.



**AKO**  
ARBEITSKREIS  
ONKOLOGIE

**AUO**  
Arbeitsgemeinschaft  
Urologische Onkologie

**Relevanz der antihormonellen Therapie für die im Rahmen der  
Onkologievereinbarung (OV) geforderte Mindestmenge an Therapiezyklen:  
Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreises Onkologie (AKO) und der  
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)  
im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**

Ziel der Onkologievereinbarung ist die Förderung einer qualifizierten ambulanten Behandlung krebserkrankter Patienten in der vertragsärztlichen Versorgung. Die ambulante Behandlung krebserkrankter Patienten bedeutet für den onkologisch qualifizierten Arzt eine erhöhte zeitliche, finanzielle und insbesondere personelle Belastung.

Die Teilnahme an der Onkologievereinbarung setzt neben der notwendigen fachlichen Qualifikation eine Mindestanzahl von medikamentösen Tumortherapien für Patienten mit soliden Tumoren voraus.

Die medikamentöse Tumortherapie im Sinne dieser Vereinbarung umfasst neben unspezifisch zytostatisch wirksamen Medikamenten auch neue Medikamente, die z.B. gezielt bestimmte Stoffwechselschritte blockieren, die für das Tumorzellwachstum wichtig sind oder Mechanismen auslösen, die Tumorzellen immunologisch angreifbar machen.

Gemäß der mit Wirkung vom 01.01.2020 zwischen Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und dem Spitzenverband der Krankenkassen abgeschlossenen Onkologievereinbarung werden im Sinne einer negativen Bewertung der Vergleichbarkeit mit einer intravasalen Chemotherapie (Docetaxel) alle

für die Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms verfügbaren antihormonellen Optionen (ATC - Gruppe O2) unter Einschluss der „new hormonal agents“ (NHA) Abirateron, Enzalutamid und Apalutamid als für die Erreichung der geforderten Mindestmenge an Therapiezyklen nicht mehr relevant deklariert.

Dieses birgt entsprechend der Einschätzung von AKO und AUO die große Gefahr, dass onkologisch tätige Urologen die Voraussetzung für eine Teilnahme an der Onkologievereinbarung aufgrund einer hieraus resultierenden Unterschreitung der geforderten Mindestzahlen nicht mehr erfüllen können.

Die antihormonelle Therapie mit LHRH-Agonisten oder entsprechenden Antagonisten mit und ohne Kombination mit nichtsteroidalen Antiandrogenen (Flutamid, Bicalutamid) ist der international anerkannte Therapiestandard zur primären Behandlung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Prostatakarzinoms.

Das Ansprechen auf die primäre Hormontherapie ist begrenzt, nach Versagen der primären Hormontherapie kommt es zu der Entwicklung des kastrationsresistenten Tumorstadiums (CRPCa), welches ein medianes Überleben von ca. 30 Monaten unter der Hormontherapie aufweist (1).

Die medikamentöse Therapie für diese metastasierten Patienten nach Versagen der primären Hormontherapie beinhaltet sequentiell nach Versagen der Chemotherapie mit Docetaxel die Gabe von Abiraterone, Enzalutamid oder Cabazitaxel, da in großen Phase-III-Studien Post-Chemotherapie (COU-AA-301, AFFIRM, TROPIC) ein signifikanter Überlebensvorteil für diese Therapien nach Versagen der Chemotherapie im kastrationsresistenten Tumorstadium im Vergleich zum Standard of Care (SOC) gezeigt werden konnte (1,2,3).

Ob im kastrationsresistenten Tumorstadium die medikamentöse Behandlung mit Abirateron in Kombination mit Prednisolon oder Enzalutamid Prä-Chemotherapie einen Überlebensvorteil im Vergleich zu SOC zeigt, wurde in großen prospektiven, randomisierten Studien untersucht.

Die 2014 und 2015 im New England Journal of Medicine und Lancet publizierten Studien COU-AA-302 und PREVAIL zeigten hierbei eine hochsignifikante Risikoreduktion für das Gesamtüberleben sowie alle anderen sekundären Endpunkte wie radiographisch progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten skeletal-related event etc. nach der Gabe von Abirateron in Kombination mit Prednisolon oder Enzalutamid (4,5).

Seit dieser Zeit steht für die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms entsprechend der publizierten Ergebnisse der Phase-III-Studien und der Leitlinienempfehlungen für die Erstlinien-Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms die Behandlung mit einer Chemotherapie mit Docetaxel oder alternativ mit Abirateron oder Enzalutamid zur Verfügung.

Kommt es zu einem Versagen der primären Therapie, erfolgt die Zweitlinienbehandlung entsprechend der Leitlinienempfehlung mit einem Wechsel des Therapiemodus und unter Berücksichtigung von Tumorausdehnung und Aggressivität, Comorbidität und onkologischen Vortherapien, Knochenmarksreserve und Patientenpräferenz.

Die Empfehlung für eine dieser medikamentösen Therapien wird in der Regel im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz, bestehend aus Urologen, Onkologen, Strahlentherapeuten und Pathologen, getroffen und richtet sich hierbei nach der individuellen Patientensituation.

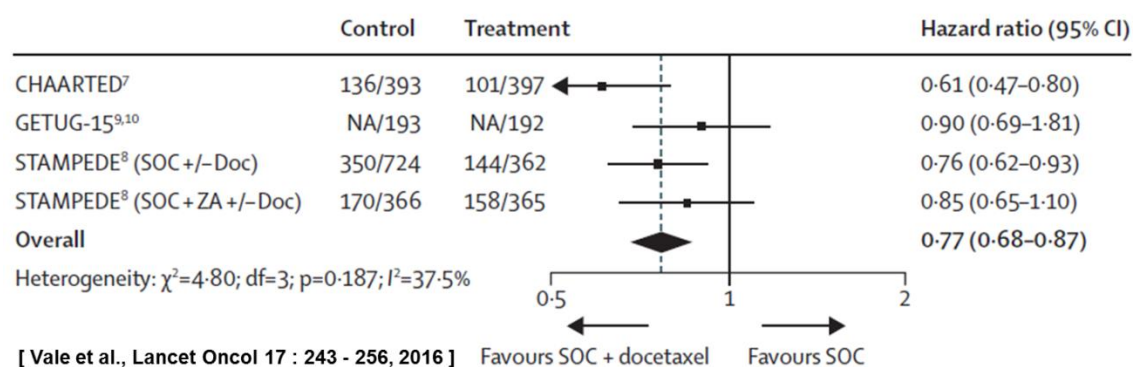
Es ist nicht nachvollziehbar, dass eine komplexe medikamentöse Therapie mit z.B. Abirateron in Kombination mit Prednisolon oder Enzalutamid oder Apalutamid für diese metastasierten Tumorstadien bei Prostatakreberkrankungen nicht als medikamentöse onkologische Therapie für die Berechnung der Fallzahlen gewertet wird.

Eine Abwertung eines wesentlichen Teiles dieser komplexen medikamentösen Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms als nicht Fallzahl-relevant stellt einen unverantwortlichen Eingriff in die daraus resultierende Therapieentscheidung dar.

Das metastasierte Prostatakarzinom ist eine Erkrankung, die zum Tode führt; ärztliche Aufgabe ist es, nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten verfügbaren Evidenz die Therapieempfehlung für diese Patienten zu erstellen.

Die 2015 und 2016 publizierte prospektiv randomisierten Phase-III-Studien Chaarted und Stampede zeigten, dass die zusätzliche Gabe einer Docetaxel-Chemotherapie zu der Standard-Hormonblockade (ADT) auch bei Patienten im hormonsensitiven metastasierten Tumorstadium zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens führt, sodass die Kombinationstherapie 2015/2016 neuer Leitlinienstandard in der Therapie von hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinomerkrankungen wurde (6,7).

*Tabelle 1 Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom*



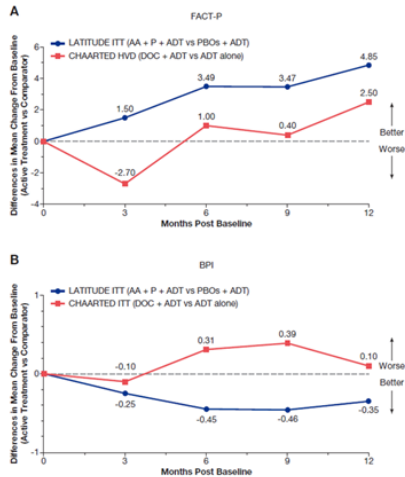
Im Jahre 2017 und 2019 wurden weitere Daten aus großen Phase-III-Studien bei Patienten mit hormonsensitiver metastasierter Prostatakarzinomerkrankung publiziert (LATITUDE, TITAN, ENZAMET) (8,9,10).

Diese Daten zeigen, dass nicht nur die zusätzliche medikamentöse Therapie mit 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Docetaxel das Gesamtüberleben dieser Patienten signifikant verbessert, sondern auch die zusätzliche Gabe von Abirateron oder

Enzalutamid oder Apalutamid zu einer vergleichbaren Verbesserung des Gesamtüberlebens führt.

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich Vorteile für die Behandlung mit diesen „new hormonal agents“ im Vergleich zur Chemotherapie mit Docetaxel (Tabelle 2).

Mean Change in PRO Scores from Baseline for FACT-P (A) and BPI (B) from LATITUDE and CHAARTED



[ [Feverabend et al. ASCO - GU 2018 ; A # 200](#) ]

In der aktuellen Onkologievereinbarung wird formuliert, dass Therapien mit ausschließlich hormonell beziehungsweise antihormonell wirksamen Medikamenten (ATC-Klasse L02-Endokrine Therapie) nicht zur medikamentösen Tumorthherapie zählen und damit auch nicht zur Berechnung der Kostenpauschalen berechtigen.

Die ATC L Liste der antineoplastischen und immunmodulierenden Substanzen unterscheidet 4 unterschiedliche Kategorien:

L01 – Antineoplastische Mittel, L02 – Endokrine Therapie, L03 – Immunstimulanzien und L04 – immunsuppressive Substanzen (11).

Die Gruppe L02 wird unterteilt in L02A Hormone und verwandte Mittel, diese beinhalten L02AA Estrogene, L02AB Gestagene, L02AE Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, LO2X Andere Hormone;

LO2B Hormonantagonisten und verwandte Mittel und werden unterteilt in L02BA Antiestrogene, L02BB Antiandrogene (einschließlich L02BB04 Enzalutamid, L02BB05 Apalutamid und L02BB06 Darolutamid); L02BG Aromatase-Inhibitoren sowie L02BX Andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel (einschließlich L02BX03 Abirateron).

Eine Differenzierung lediglich nach Substanzklassen erscheint deshalb für eine Bewertung als Fallzahl für die Onkologievereinbarung nicht sinnvoll.

Die Gabe des Medikamentes z.B. Estramustin (L01XX11) würde demnach als relevant für die Fallzahl gelten, da es der Gruppe L01 antineoplastische Mittel zugeordnet wird, wohingegen die Gabe von Abiraterone in der Kombination mit Prednisolon nicht fallzahlrelevant wäre.

Die in der Onkologievereinbarung fehlende Berücksichtigung der medikamentösen Therapien für Patienten mit metastasierten Prostatakarzinomerkrankungen für die

Erreichung der geforderten Mindestmenge an Therapiezyklen birgt das Risiko, dass die Therapieentscheidung hierdurch wesentlich beeinflusst wird.

Die für die Erfüllung der in der Onkologievereinbarung festgelegten Mindestmengenforderung an Therapiezyklen muss neben der notwendigen fachlichen Qualifikation, den erhöhten zeitlichen, finanziellen und insbesondere personellen Aufwand bei der Betreuung der Patienten widerspiegeln.

Da die endokrine Therapie mit den Substanzgruppen L02BB04, L02BB05, L02BB06 und L02BX03 eine Alternative zur intravenösen Chemotherapie mit Docetaxel oder Cabacitaxel bei vergleichbarem Gesamtüberleben, aber einem sehr unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil darstellt, müssen diese Behandlungen als fallzahlrelevant für die onkologische Therapie gewertet werden.

Eine mögliche Beeinflussung der Therapieentscheidung durch einen unterschiedlichen Bewertungsmaßstab als onkologische Therapie ist abzulehnen.

Die Therapieentscheidung für oder gegen eine vergleichbare Therapie muss alleine patientenbezogen getroffen werden, entscheidend sind hierbei die spezifische Situation des Patienten, die Empfehlungen der Leitlinien und die vorliegende Evidenz.

Die Annahme, dass eine Behandlung mit einer anti-hormonellen Kombinationstherapie mit Abiraterone und Prednisolon, Enzalutamid oder Apalutamid weniger aufwendig sei gegenüber einer docetaxelhaltigen Kombination, ist falsch.

Die Behandlung mit diesen Substanzen ist zwar hinsichtlich des Auftretens hämatologischer Komplikationen weniger toxisch, jedoch werden neben substanzspezifischen Nebenwirkungen (Abirateron: Hypertonus, Ödeme, hepatische Toxizität, klinisch relevante Elektrolytverschiebungen; Enzalutamid: neurologische Symptome, ausgeprägtere Fatigue, kognitive Veränderungen, teilweise ausgeprägte Interferenzen mit karzinomunabhängiger Komedikation) auch solche Ereignisse beobachtet, die eine engmaschige Patientenbetreuung erfordern.

Deshalb ist eine Behandlung mit einer anti-hormonellen Kombinationstherapie nicht weniger aufwendig als eine Chemo-Hormontherapie mit Docetaxel.

Die aufwendige Betreuung der Patienten mit metastasierten fortgeschrittenen Prostatakarzinomerkrankungen mit antihormonellen Zweitlinientherapien wird in der Onkologievereinbarung hinsichtlich der Mindestmengenanforderung nicht berücksichtigt, was vonseiten der AUO und des AKO als inakzeptabel empfunden wird.

Zusammenfassend ergeben sich aus der Betreuung onkologischer Patienten in einer zum Teil hochpalliativen Situation, in der hinsichtlich der klinischen Effektivität vergleichbare intravasale und antihormonelle Therapieansätze zur Verfügung stehen, besondere Herausforderungen an die Behandlung.

Dieses beinhaltet neben der Notwendigkeit zu einer individualisierten Therapieauswahl ein engmaschiges Monitoring der auch mit nichtchemotherapeutischen Behandlungsformen assoziierten Toxizität.

Deshalb sehen wir es als dringend erforderlich an, die beschriebenen antihormonellen Therapien der „new hormonal agents“ für Patienten mit metastasierten Prostatakarzinomerkkrankungen als Therapiezyklen für die Erfüllung der geforderten Mindestmenge zu erachten, damit die onkologisch tätigen Urologen einerseits ihrer Verantwortung gegenüber den ihnen anvertrauten Prostatakarzinompatienten in allen Stadien der Erkrankung nachkommen können, andererseits sichergestellt ist, dass die betroffenen Patienten weiterhin die für sie bestmögliche Therapie erhalten.

Prof. Dr. med. Peter Hammerer  
für die Arbeitsgemeinschaft  
Urologische Onkologie (AUO)

Prof. Dr. med. Markus Kuczyk  
für den Arbeitskreis Onkologie (AKO) der DGU

Univ-Prof. Dr. med. Maurice-Stephan Michel  
Generalsekretär der Deutschen  
Gesellschaft für Urologie

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jens Rassweiler  
Präsident der  
Deutschen Gesellschaft für Urologie

Dr. med. Thomas Speck  
Ressort Wissenschaft & Praxis  
Deutsche Gesellschaft für Urologie

## **Literatur:**

1. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-92

2. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187-97

3. 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; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1147-54

4. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-



AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):152-60

5. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33

6. 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. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737-46

7 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; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):338-351.

8. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360

9. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto A, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24

10. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121-131

11 <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>