

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Juni 2020

**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Apalutamid

(neues Anwendungsgebiet, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)

veröffentlicht am 2. Juni 2020

Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532

IQWiG Bericht Nr. 919

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Apalutamid (Erleada®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

2. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2020 auf etwa 61.200 geschätzt. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich, vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant. Die Zahl der Todesfälle nach einer Prostatakrebsdiagnose hingegen steigt – trotz sinkender bzw. seit 2007 konstanter Sterberate – jährlich um durchschnittlich 2,3% an. Dafür ist neben steigenden Überlebensraten (relative 5-Jahres-Überlebensrate 2003: 85,9%, 2012: 93,3%) auch eine Zunahme von Personen im höheren Alter verantwortlich.

Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden. Als maximale Androgendeprivation / Androgenblockade wird die Kombination von LHRH-Analoga/GnRH-Blocker mit einem Antiandrogen (Bicalutamid, Flutamid) bezeichnet.

3. Stand des Wissens

Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonempfindlich. Standard bei Fernmetastasen ist die hormonablative Therapie [2, 3]. Sie wird bei den meisten Patienten als systemische Therapie durchgeführt. Alternative ist die Orchiektomie. In den letzten Jahren hat sich die Überlebenszeit der Patienten durch die Möglichkeiten der kombinierten, hormonablativen Erstlinientherapie mit Docetaxel oder mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) deutlich verbessert. Die Daten zur hormonablativen Therapie und zur Kombinationstherapie können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Die frühe Einleitung einer hormonablativen Therapie führt gegenüber einer verzögerten Therapie in einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien wahrscheinlich zu einer Verlängerung der krankheitsspezifischen und der Gesamtüberlebenszeit [4]. Sie reduziert das Risiko von ossären Metastasen.
- Medikamente der ersten Wahl sind **GnRH Agonisten** oder GnRH-Antagonisten. Die Kombination mit oralen, nicht-steroidalen Antiandrogenen als maximale Androgenblockade führt gegenüber der hormonablativen Therapie zu einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate um 2% [5].
- Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand führt die Kombination der hormonablativen Therapie mit **Docetaxel** gegenüber hormonablativer Therapie in der Metaanalyse der randomisierten Studien zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Reduktion der Versagensrate nach 4 Jahre um 16%) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,77; Überlebensrate nach 4 Jahren + 9%) [6 - 9]. Die Therapie soll innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen. Dosierung sind 75 mg/m² über 6 Zyklen.

Von der Therapie mit Docetaxel profitierten in den ersten Studienauswertungen vor allem Patienten mit hoher Tumorlast. Diese war in den prospektiven Studien und den Post-Hoc-Analysen definiert als:

- o viszerale Metastasen oder
- o ≥ 4 Knochenmetastasen mit ≥ 1 Knochenmetastase außerhalb von Becken und Wirbelsäule.

Die Daten zu den Patienten mit niedriger Tumorlast sind uneinheitlich. Während diese Gruppe in der CHARTED- und GETUG-AFU15-Studie keinen signifikanten Lebensvorteil erfährt, besteht in der schweizerisch-britischen STAMPEDE-Studie keine Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Tumolvolumen (Interaktions-p-Wert: 0,827), d.h. die Chemotherapie ist unabhängig von der Tumorlast von Vorteil [10].

Die vorliegenden Daten haben zur Aufnahme von Docetaxel beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom in die Arzneimittelrichtlinie zur Off-Label-Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel durch den G-BA geführt [11].

- Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,62) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43 – 0,47) konnte auch für die Kombination der hormonablativen Therapie mit **Abirateron/Prednison bzw. Prednisolon** gegenüber einer alleinigen hormonablativen Therapie gezeigt werden [12, 13]. Während in der LATITUDE-Studie nur Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom und einem Hochrisiko-Profil (s.u.) eingeschlossen werden konnten, war in der STAMPEDE-Studie eine Behandlung unabhängig von einer lokalen Vortherapie und der Ausdehnung der Metastasierung möglich. Exploratorische Datenanalysen der STAMPEDE-Daten zeigten einen Vorteil für Abirateron / Prednison bzw. Prednisolon unabhängig von der Risikokonstellation und dem Tumolvolumen [14]. Die Zulassung von Abirateron/ Prednison bzw. Prednisolon erfolgte allerdings nur für die Patienten mit einer Hochrisikokonstellation. Die Therapie soll innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen und bis zum Progress fortgeführt werden. Hochrisiko ist in definiert als Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei Risikofaktoren:
 - o Gleason-Score von ≥ 8 ;
 - o ossäre Metastasen
 - o Vorliegen von messbaren viszerale Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall)
- Die Wirksamkeit des Androgenrezeptor-Antagonisten Enzalutamid wurde in zwei Studien (ARCHES und ENZAMET) überprüft. Enzalutamid führt zu einer Verlängerung des radiologischen, progressionsfreien Überlebens (HR 0,39), unabhängig von der Tumorlast und unabhängig von einer vorherigen bzw. parallelen Therapie mit Docetaxel [15, 16].

In der ENZAMET-Studie führt Enzalutamid zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, in dieser Studie vor allem bei Patienten mit niedriger Tumorlast [15]. In der ARCHES-Studie ist der Unterschied nicht signifikant, allerdings war die Zahl der Ereignisse zum Zeitpunkt der Auswertung niedrig [16]. Die finale Auswertung steht aus.

Die Ergebnisse der randomisierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Kombination von Androgendeprivation mit anderen Arzneimitteln bei Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLR ⁴ (HR ⁴)
Metaanalyse Vale, 2016 [5]	hormonsensitiv, M1	ADT	Docetaxel	2992	0,64 ⁷ p < 0,0001	0,77 p < 0,0001
STAMPEDE James, 2017 [12]	hormonsensitiv, M1	ADT ⁵	Abirateron	1002	0,43 ⁷ p < 0,001	n.v. ⁸ vs n.e. ⁹ 0,61 p < 0,0001
LATITUDE Fizazi, 2017 [13]	hormonsensitiv, M1	ADT + Placebo	Abirateron	1199	14,8 vs 33 ¹⁰ 0,47 p < 0,001	34,7 vs n.e. ⁸ 0,62 p < 0,0001
ENZAMET	hormonsensitiv, M1	ADT	Enzalutamid	1125	41 vs 68 ^{10, 11}	72 vs 80 ¹¹

Davis, 2019 [15]	± Docetaxel				0,40 p < 0,001	0,67 p = 0,002
ARCHES Armstrong, 2019 [16]	hormonsensitiv, M1 ± Docetaxel	ADT + Placebo	Enzalutamid	1150	19 vs n.e. ⁸ 0,39 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,81 n. s.
TITAN Chi, 2019 [17]	hormonsensitiv, M1 ± Docetaxel	ADT + Placebo	Apalutamid	1052	22,1 vs n.e. ¹⁰ 0,48 p < 0,0001	73,5 vs 82,4 ¹¹ 0,67 p = 0,005

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ – Überleben ohne Therapieversagen; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.v. – nicht verfügbar, ⁹ n.e. nicht erreicht; ¹⁰ radiologisches progressionsfreies Überleben; ¹¹ nach 3 Jahren, Rate in %;

Diese Daten haben zur Zulassung von Apalutamid in dieser Indikation durch die FDA im September 2019 und durch die EMA im Januar 2020 geführt.

4. Dossier und Bewertung von Apalutamid

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die Androgendepression in Kombination mit Docetaxel (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1)) oder in Kombination mit Abirateron (nur für Hoch-Risiko-Patienten) festgelegt. Das entspricht nicht dem Stand des Wissens und den aktuellen Empfehlungen:

- M1, hohe Tumormast ADT + Docetaxel
- Metastasiert, Hoch-Risiko ADT + Abirateron
- metastasiert, niedrige Tumormast ADT oder ADT+Docetaxel oder ADT+Abirateron

Vor allem bei Patienten niedriger Tumormast und relevanter Komorbidität ist ADT ohne Kombination eine Therapiealternative.

Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 23. 11. 2018.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist TITAN, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Koprimäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das bildgebende progressionsfreie Überleben (rPFS). Die Aufteilung der Patienten nach der Tumormast ist:

Hohe Tumormast	62,7%
Niedrige Tumormast	37,3%

11% der Patienten hatten eine Therapie mit Docetaxel erhalten. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [17, 18].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Apalutamid führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit

einem Hazard Ratio von 0,671 und einem p-Wert von 0,0053. Die Kurven der Kaplan-Meier-Analyse trennen sich nach etwa 8 Monaten. Die absoluten Unterschiede sind noch nicht berechenbar, der Median war in beiden Studienarm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Die Anzahl der Ereignisse lag zum Datenschnitt vom November 2018 bei 19%.

In der Subgruppenanalyse war der Unterschied sowohl bei Patienten mit hoher als auch mit niedriger Tumorlast signifikant.

Eine detaillierte Darstellung zur Postprogressionstherapie und den möglichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit fehlt im Dossier.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

In TITAN war das bildgebende, progressionsfreie Überleben ein koprimärer Endpunkt. Das bildgebende progressionsfreie Überleben ist unter Apalutamid signifikant gegenüber Placebo verlängert, HR 0,48, $p < 0,0001$. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war im Verum-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.

Auch die Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Apalutamid signifikant verlängert, HR 0,26, $p < 0,0001$. Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Therapie (HR 0,391). Aufgrund einer präspezifizierten, hierarchischen Analyse wurde als nächster sekundärer Endpunkt der Unterschied der Zeit bis zum Schmerzprogress bestimmt, der jedoch nicht signifikant war. Eine formelle Testung der weiteren sekundären Endpunkte wurde daher nicht durchgeführt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EQ-5D VAS, BPI-SF (Schmerz) und FACT-P erhoben. Im BPI-SF zeigt sich ein leichter Unterschied zugunsten von Apalutamid, bei den übrigen Erhebungen sind die Unterschiede nicht signifikant.

Die ausführlichen Daten zum Erhalt der Lebensqualität unter der zusätzlichen Therapie mit Apalutamid wurden separat publiziert [18].

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In TITAN lag die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei **42,2%** im Apalutamid-Arm versus **40,8%** im Kontroll-Arm. Bei Auswertung aller Schweregrade fanden sich signifikante Unterschiede vor allem beim Exanthem (rash) mit **27,1%** vs **8,5%**, bei der Hypothyreose mit **6,5%** vs **1,1%** und bei ischämischer Herzerkrankung mit **4,4%** vs **1,5%**. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag bei **8,0%** vs **5,3%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und dennoch aus ärztlicher Sicht unvollständig. Der Bericht übernimmt den vom pU vorgenommenen, indirekten Vergleich über ADT als Brückenkompator gegenüber Docetaxel mit Daten von STAMPEDE. Mit der Methodik des IQWiG zeigt sich ausschließlich in der Kategorie Nebenwirkungen ein positiver Effekt für Apalutamid.

Eine aus Sicht der Fachgesellschaften relevante Auseinandersetzung mit Abirateron/Prednison bzw. Prednisolon als Vergleichstherapie mit dem unterschiedlichen, weniger belastenden Nebenwirkungsspektrum wurde nicht vorgenommen. Ursächlich hierfür ist, dass in den Zulassungsstudien nur eine Schnittmenge für eine Teilpopulation der Patienten bestand – die Gruppe der

primär metastasierten Patienten mit hohem Risikoprofil. Zudem fehlt ein Hinweis, dass ADT eine angemessene Vergleichstherapie für Patienten mit niedriger Tumorlast sein kann. Es kommt der Eindruck auf, als wenn diese medizinische Differenzierung von den Erstellern des Berichtes gar nicht wahrgenommen wurde.

Die Erstellung des Berichtes erfolgte ohne externe Sachverständige und ohne Patientenbeteiligung.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Apalutamid anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [19, 20].

ESMO-MCBS v1.1 für Apalutamid: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Während früher die Androgendeprivation (ggf. als maximale Androgenblockade) Standardtherapie war, wird seit 2016 die Chemohormontherapie mit Docetaxel aufgrund einer nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit empfohlen [2]. Als weitere Therapieoption hat es Abirateron in kurzer Zeit von einem Arzneimittel für das kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Versagen von Docetaxel zu einem Arzneimittel für die Erstlinientherapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms geschafft.

Es ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar, welche Patienten eher von Docetaxel oder von Abirateron profitieren. In Subgruppen-Analysen zeigen Patienten mit einem Gleason Score ≥ 8 oder einer hohen Tumorlast sowohl unter Docetaxel oder Abirateron ein besseres Ansprechen gegenüber der alleinigen hormonablativen Therapie als Patienten ohne diese Risikofaktoren. Die Empfehlung über die optimale Kombinationstherapie sollte in Tumorboards unter besonderer Berücksichtigung der Komorbidität des Patienten diskutiert werden.

Apalutamid ist in den verschiedenen Risikogruppen wirksam, und wegen des günstigen Nebenwirkungsspektrums auch bei Patienten mit Komorbidität einsetzbar.

Apalutamid ist eine weitere Option für die Erweiterung der endokrinen Therapie beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom. Die Daten sind aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit jedoch noch unreif.

7. Literatur

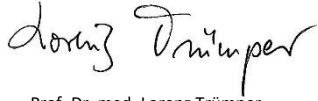
1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Prostatakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf

4. Kunath F, Jensen K, Pinart M et al.: Early Versus Deferred Standard Androgen Suppression Therapy for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD003506, 2019. DOI: [10.1002/14651858.CD003506.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003506.pub2)
5. PCTCG: *Lancet* 355:1491-1498, 2000. DOI: Maximum Androgen Blockade in Advanced Prostate Cancer: An Overview of the Randomised Trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. PMID: 10801170
6. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM et al.: Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00489-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00489-1)
7. Fizazi K, Joly F, Oudard S 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* 14:149-158, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0)
8. 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. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737-746, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1503747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747)
10. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC et al.: Addition of Docetaxel to Hormonal Therapy in Low- And High-Burden Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Results From the STAMPEDE Trial. *Ann Oncol* 30:1992-2003, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz396](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396)
11. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16_AM-RL-VI_Docetaxel-PCA.pdf
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. DOI: [10.1056/NEJMoa17029000](https://doi.org/10.1056/NEJMoa17029000)
13. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 377:352-360, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1704174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174)
14. Hoyle AP, Ali A, James ND et al.: Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 76:719-728, 2019. DOI: [10.1016/j.eururo.2019.08.006](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006)
15. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide With Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381:121-131, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903835](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835)
16. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al.: ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 37:2974-2986, 2019. [10.1200/JCO.19.00799](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799)
17. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381:13-24, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903307](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307)
18. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A et al.: Health-related Quality of Life After Apalutamide Treatment in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (TITAN): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Lancet Oncol* 20:1518-1530, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30620-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30620-5)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. A. Heidenreich (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Urologie, Köln), Prof. Dr. U. Kaiser (St. Bernward Krankenhaus, Medizinische Klinik II, Hildesheim) Prof. Dr. Kurt Miller (Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Urologie, Berlin), Prof. Dr. G. von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische

Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und Prof. Dr. Nathan I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand