

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. Mai 2019

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

**Apalutamid**

**(nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)**

veröffentlicht am 2. Mai 2019

Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437

**IQWiG Bericht Nr. 762**

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. Metastasenfreies 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

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Apalutamid bei Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist das erste Verfahren zu diesem neuen Arzneimittel und das zweite Verfahren in dieser spezifischen Indikation. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen auf unterschiedlichen Wegen zu identischen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		pU		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem bisherigen Standard und den Empfehlungen der Leitlinien.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SPARTAN, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.207 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.
- Apalutamid + Androgendeprivation (ADT) führt bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und raschem PSA Anstieg gegenüber ADT zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einem Hazard Ratio von 0,28. Apalutamid führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression mit einem Hazard-Ratio von 0,45. Möglicherweise ist auch der bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“ festgestellte positive Effekt von Apalutamid auf eine Reduktion der lokalen Progression des Prostatakarzinoms zurückzuführen.
- Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht statistisch signifikant verlängert.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen liegt im ADT/Apalutamid-Arm bei 45,1%, im ADT/Placebo-Arm bei 34,2%. Häufiger unter Apalutamid wurden Hypertonie (14,3%) aber auch Verwirrtheit, mentale Veränderungen, Fallneigung und Frakturen beobachtet.
- Der IQWiG Bericht schlägt für Apalutamid die Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens vor. Entscheidender Trigger ist die Berechnung eines geringeren Schadens von erheblichem Ausmaß (4,7 vs 9,8%) bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“. Die Ableitung dieses Vorschlags ist kurios.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Apalutamid in Kombination mit ADT den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Das metastasenfrem Überleben ist eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens. In der klinischen Entscheidungssituation bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einer PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monate muss der Wert einer Verlängerung der Zeit bis zum radiologisch nachgewiesenen Progress gegen die Belastung einer Dauertherapie mit Apalutamid individuell abgewogen werden.

Durch sensitivere bildgebende Verfahren wie PSMA-PET wird es zukünftig eine weitere Differenzierung der in SPARTAN eingeschlossenen Patienten geben.

## 2. Einleitung

Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, jährlich werden etwa 60.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren [1, 2, 3]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.

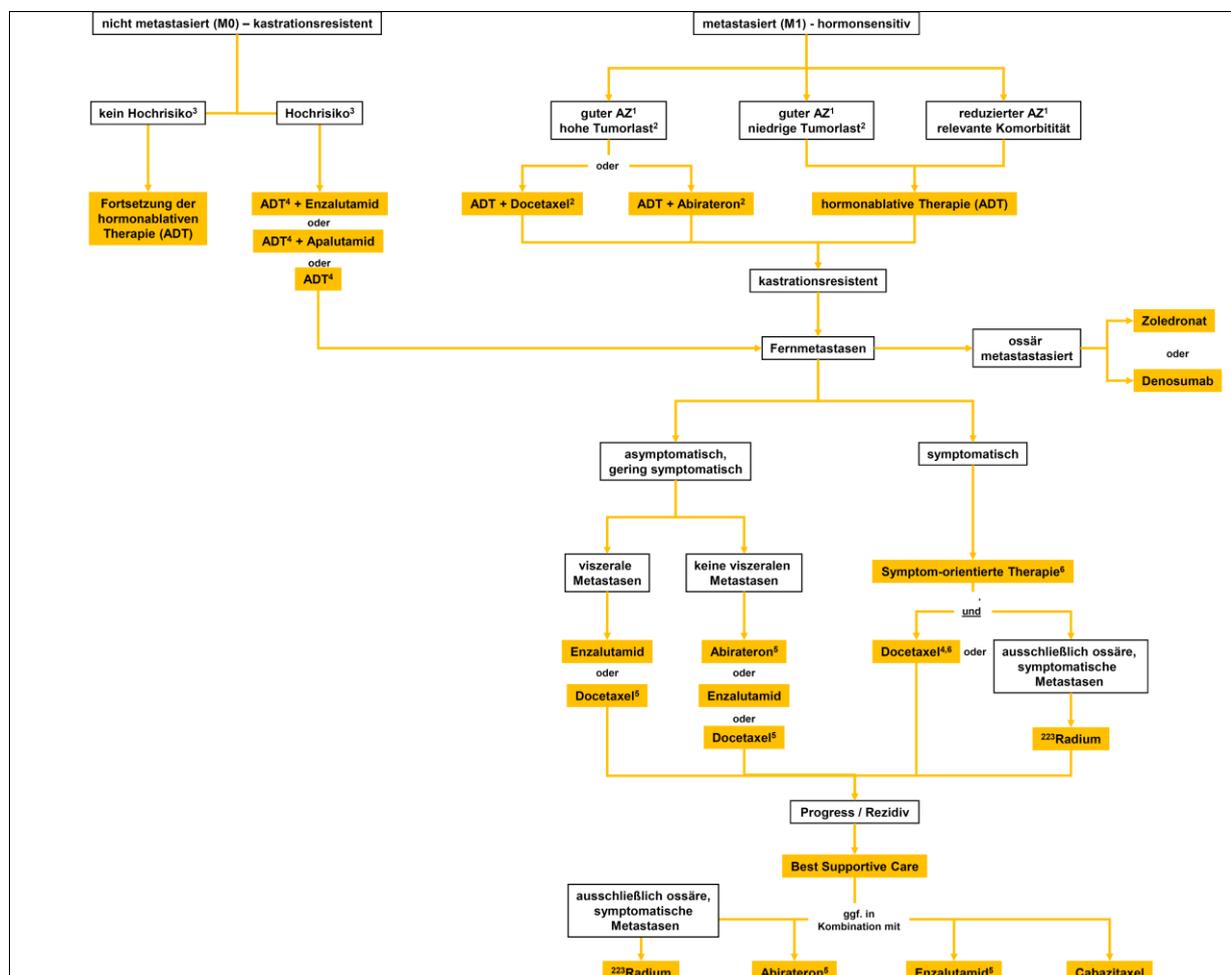
In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.

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

## 3. Stand des Wissens

Die Therapie des metastasierten (M1) und des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Ein Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

**Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten und des metastasierten Prostatakarzinoms (M1)**



<sup>1</sup> ECOG 0-1, in die Studien zu Abirateron wurden auch Patienten im Status ECOG 2 aufgenommen; der Anteil von Patienten <70 Jahren war in den Studien zu Docetaxel und Abirateron vergleichsweise niedrig, als relevante Komorbidität gelten weitere Erkrankungen, die die Lebenserwartung signifikant verkürzen;

<sup>2</sup> hohe Tumorlast bei Docetaxel: viszerale Metastasen oder  $\geq 4$  Knochenmetastasen mit  $\geq 1$  Knochenmetastase außerhalb von Becken und Wirbelsäule; hohe Tumorlast bei Abirateron: Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei Risikofaktoren: Gleason-Score von  $\geq 8$ , mindestens 3 Läsionen in der Knochenszintigraphie; Vorliegen von messbaren viszeralen Metastasen (ausgeschlossenen Lymphknotenbefall)

<sup>3</sup> Hochrisiko beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: PSA Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monate;

<sup>4</sup> die Wirksamkeit nach Einsatz dieses Arzneimittels in einer früheren Therapielinie ist nicht gesichert

<sup>5</sup> dazu gehören u. a. optimale Schmerztherapie und ggf. lokale Therapiemaßnahmen

<sup>6</sup> symptomatisch: in die Studien zur Wirksamkeit von Docetaxel wurden auch Patienten mit einem PSA Anstieg in drei konsekutiven Messungen aufgenommen

Zur Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [4]:

- Therapie mit einem GnRH Agonisten, einem GnRH Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiektomie und
- PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand und
- PSA-Wert  $\geq 2$  ng/ml oder
- des radiologischer Progress und
- Testosteronspiegel  $< 50$  ng/dl.

In den Fokus ist in den letzten Jahren die Gruppe der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom auf der Basis eines PSA-Anstiegs, aber ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen gerückt. Diese Patientengruppe ist heterogen.

Frühere Studien hatten sich auf die Verhinderung oder die Verzögerung des Auftretens ossärer Metastasen mithilfe von Bisphosphonaten, des RANKL-Antikörpers Denosumab oder anderer Substanzen konzentriert, aber ihre Ziele nicht oder nicht in ausreichendem Maße erreicht.

Drei aktuelle Studien haben die Wirkung von nichtsteroidalen Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren auf den bildgebenden Nachweis von Metastasen bei Hochrisiko-Patienten in dieser Krankheitssituation untersucht. Hochrisiko in der Apalutamid-Studie war definiert als eine PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monate.

**Tabelle 2: Therapie des nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms**

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	MFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )
PROSPER Hussain, 2017 [5], Dossier	kastrationsresistent , M0 PSA-Verdopplungszeit $\leq 10$ Monate	ADT <sup>5</sup>	ADT + Enzalutamid	1401	14,7 vs 36,6 <sup>6</sup> 0,29 <sup>7</sup> p < 0,001	n.e. <sup>8</sup> vs n.e. 0,83 p = 0,1344
SPARTAN Smith, 2018	kastrationsresistent , M0 PSA-Verdopplungszeit	ADT <sup>5</sup>	ADT + Apalutamid	1207	16,2 vs 40,5 0,28 <sup>7</sup>	39,0 vs n.e. 0,70

[6]	≤10 Monate				p < 0,001	p = 0,074
ARAMIS Fizazi, 2018 [7]	kastrationsresistent , M0 PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate	ADT <sup>5</sup>	ADT + Darolutamid	1509	18,4 vs 40,4 0,41 <sup>7</sup> p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,71 p = 0,045

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> MFÜ – Überleben ohne bildgebend nachgewiesene Metastasen, in Monaten; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> ADT – Androgendeprivation; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.v. – nicht verfügbar, <sup>9</sup> n.e. nicht erreicht; <sup>10</sup> radiologisches progressionsfreies Überleben;

Diese Daten haben zur Zulassung von Apalutamid in der neuen Indikation geführt, im Februar 2018 durch die FDA und im Januar 2019 durch die EMA.

#### 4. Dossier und Bewertung von Apalutamid

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat ein beobachtendes Verhalten unter Fortsetzung der Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4].

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SPARTAN, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Das mediane Alter lag bei 74 Jahren. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 19. 5. 2017.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, war aber nicht primärer Studienpunkt von SPARTAN. Der Median der Überlebenszeit war im Apalutamid-Arm zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 39 Monaten. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war statistisch nicht signifikant, die Überlebenskurven zeigen eine Trennung etwa ab dem 18. Monat nach Therapiebeginn.

Eine detaillierte Auflistung der Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.

Die Einordnung des metastasenfren Überlebens bei der Mortalität seitens des pU erscheint uns nicht angemessen. Das metastasenfren Überleben ist eine Form des progressionsfren Überlebens.

###### 4. 3. 2. Morbidität

###### 4. 3. 2. 1. Metastasenfren Überleben

Das radiologisch erfasste, metastasenfren Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Apalutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfren Überlebenszeit von 40,5 vs 16,2 Monaten, Hazard Ratio 0,28.

#### **4. 3. 2. 2. PSA Ansprechen**

Nach 12 Wochen war der PSA-Wert bei 89,7% der Patienten im Apalutamid-Arm um mindestens 50% gesunken, im Kontrollarm war er zu diesem Zeitpunkt bei 40,2% der Patienten gestiegen.

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression war im Apalutamid-Arm zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 3,7 Monaten, Hazard Ratio 0,06.

#### **4. 3. 2. 3. Symptomatik / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Die Zeit bis zur symptomatischen Progression war in der Apalutamid-Gruppe signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,45 verlängert. Eine symptomatische Progression war definiert als Zeit bis zum Auftreten eines Knochen-assoziierten Ereignisses, Schmerzprogression oder Verschlechterung krankheitsassoziierter Symptome die zur Initiierung einer neuen Systemtherapie führten oder die Zeit bis zum Auftreten signifikanter klinischer Symptome aufgrund lokaler oder regionaler Tumorprogression, die zu einer Operation oder Strahlenbehandlung führten. Diese Endpunkte sind patientenrelevant.

Möglicherweise ist auch der im IQWiG-Bericht bewertete Unterschied bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“ als Einfluss von Apalutamid auf eine Reduktion der lokalen Progression des Prostatakarzinoms zurückzuführen.

Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden mittels der krankheitsbezogenen Fragebögen FACT-P und EQ-5D-3L erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. Hier zeigten sich insgesamt wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, Veränderungen zugunsten von Apalutamid fanden sich in der Schmerzskala.

#### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Apalutamid-Arm bei 45,1%, im ADT/Placebo-Arm bei 34,2%. Häufiger unter Apalutamid wurden Hypertonie (14,3%), Hautausschlag (Rash, 5,2%), Gewichtsverlust (1,1%), Fallneigung (1,7%) und Frakturen (2,7%) beobachtet. Bei den nicht-schweren Nebenwirkungen traten Verwirrtheit, Hypothyreose und mentale Veränderungen gehäuft auf. Die Therapie-assoziierte Mortalität lag unter Apalutamid bei 1,2%, im Kontrollarm bei 0,3%. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Apalutamid-Arm bei **10,6%** versus **7,0%** im Placebo-Arm.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie. Der IQWiG Bericht schlägt für Apalutamid die Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens mit der Aussagesicherheit „Hinweis“ vor. Entscheidender Trigger ist die Berechnung eines geringeren Schadens von erheblichem Ausmaß bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“ (**4,7 vs 9,8%**). Dieser Vorschlag ist unerwartet angesichts des Vorschlags „Zusatznutzen nicht belegt“ im Verfahren zu Enzalutamid in derselben Indikation bei ähnlicher Datenlage. Anzumerken ist:

- Inhaltlich ist dieser Endpunkt eher der krankheitsbezogenen Morbidität als den Nebenwirkungen zuzuordnen. Hier hat das IQWiG keine angemessene, inhaltlich am Fachgebiet orientierte Methodik.
- Dass die Halbierung der Häufigkeit einer einzelnen, zwar relevanten, aber mit 9,8% nicht sehr häufigen Nebenwirkung zur Berechnung eines erheblichen Zusatznutzens führt, ist methodisch fragwürdig.
- Eine Bewertung des primären Endpunktes der Zulassungsstudie „metastasenfreies Überleben“ fehlt im IQWiG-Bericht.

Formal erhebt sich hier sehr aktuell die Frage, ob die Berichte des IQWiG aktiv durch Fachexperten überprüft werden sollten, bevor solche Kuriositäten offen zugänglich für Patienten veröffentlicht werden [8].

## 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical 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 [9, 10].

Apalutamid beim nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom: 3

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten 8 Jahren grundlegend gewandelt. In Ergänzung zur Androgendeprivation wurden für das hormonsensitive, metastasierte Stadium Abirateron und Docetaxel eingeführt, für das kastrationsresistente Stadium Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223. Alle neu zugelassenen Arzneimittel führen in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.

Prostatakarzinom-Patienten mit Anstieg des PSA unter suffizienter Androgendeprivation bilden eine heterogene Gruppe. Das klinische Bild reicht von initialer klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen) mit synchronen Nachweis bildgebender Metastasen über einen verzögerten Nachweis bildgebender Metastasen bis zu lange protrahierten Verläufen mit ausschließlicher „PSA-Krankheit“. Ungünstige prognostische Faktoren sind [11, 12]

- kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress
- Gleason Score  $\geq 8$
- Basis PSA-Wert  $>2$  ng/ml
- PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monate.

Mit den Verfahren zu den beiden Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren Enzalutamid und Apalutamid beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom wird formal eine neue Indikation geschaffen, das Zulassungsverfahren für Darolutamid wurde gerade bei der EMA eingeleitet. Als Parameter für ein hohes Progressionsrisiko wurde in allen drei Zulassungsstudien eine PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monate gewählt.

Apalutamid verzögert die Zeit bis zum Auftreten bildgebend diagnostizierter Metastasen im Median um 24 Monate, Hazard Ratio 0,28. Die Zeit bis zur symptomatischen Progression war in der Apalutamid-Gruppe signifikant mit einer Hazard-Ratio von 0,45 verlängert. Die Parameter der symptomatischen Progression sind patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund der Einbeziehung objektiver Parameter wie Durchführung von Operation oder Strahlenbehandlung nicht hoch. Die Gesamtüberlebensrate nach 40 Monaten ist höher im Apalutamid-Arm, der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen ist mit 10,6% niedrig. Beachtenswert bei den Nebenwirkungen ist die höhere Rate von Patienten mit Verwirrtheit, Fallneigung und Frakturen. Hier zeichnet sich eine Gruppe von Patienten ab, die möglicherweise nicht für eine Therapie mit Apalutamid geeignet sind.

Die entscheidende Frage in diesem Verfahren ist die Bewertung des Endpunktes „metastasenfreies Überleben“. Dieser Endpunkt ist neu für ein Arzneimittel in der Onkologie. Er entsteht aus der besonderen Situation beim Prostatakarzinom, bei dem mit dem PSA-Wert ein sensitiver Laborparameter zur Überwachung zur Verfügung steht. Bei vielen Patienten steigt der PSA-Wert an, ohne dass bildgebend

bereits Metastasen lokalisiert werden können. Die Zulassungsstudien fragen also, ob der durch den PSA-Anstieg bereits dokumentierte Progress bis zur nächsten Krankheitsstufe eines bildgebenden Progresses durch die Therapie mit Apalutamid verzögert werden kann. Die Antwort ist eindeutig „ja“. Der Kurvenverlauf ist charakteristisch für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit nicht kurativ behandelbarem Malignom. Das metastasenfremie Überleben ist eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens ist. Für diesen Morbiditätsparameter fehlt dem Bericht-erstattenden IQWiG eine angemessene Methodik. Die Zulassungsbehörden akzeptieren das progressionsfreie, und jetzt auch das metastasenfremie Überleben als Endpunkt.

Ein grundlegendes Problem in der Verwendung von bildgebender Diagnostik oder Laboranalysen als Endpunkt einer klinischen Studie ist der Bezug zur klinischen Symptomatik. Die Frage „Behandeln wir Laborwerte oder Patienten?“ ist die plakative Verkürzung einer umfangreichen und profunden Diskussion. Die empirische Aussage „Krankheitsprogress belastet den Patienten“ ist wissenschaftlich nicht belegt [13, 14]. Wenn gleichzeitig mit der Besserung des Laborparameters oder der bildgebenden Diagnostik eine Besserung der klinischen Symptomatik eintritt, ist der Bezug eindeutig und zeigt die direkte klinische Relevanz von Parametern wie Remissionsrate oder progressionsfreiem Überleben.

Daten zum Head-to-Head-Vergleich der neuen Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) liegen bisher nicht vor.

## 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. 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf)
3. Bokemeyer C et al., Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2019. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@_@view/html/index.html)
4. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M et al.: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 71:630-642, 2017. DOI: [10.1016/j.eururo.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002)
5. Hussain MR, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 378:2465-2474, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1800536](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536)
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al.: Apalutamid treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 378:1408-1418, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1715546](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546)
7. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al.: Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019, Feb 14. DOI: [10.1056/NEJMoa1815671](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671)
8. IQWiG Bericht A19-09, 2019; <https://iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-berichte.1071.html>
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
11. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 281:1591-1597, 1999. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>

12. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al.: Natural history of rising serum prostate specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 23: 2918-2925, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.01.529](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529)
13. Gutman SI, Piper M, Grant et al.: Progression-free survival: What does it mean for psychological well-being or quality of life. Methods Research Report. AHRQ publication 13-EHC074-EF. 2013. PMID: [23678517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678517/)
14. Kovic B, Jin X, Kennedy SA et al.: Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. JAMA Intern Med 178:1586-1596, 2018. DOI: [10.1001/jamainternmed.2018.4710](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4710)

*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) und Prof. Dr. A. Heidenreich (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Urologie, Köln) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm  
Mitglied des Vorstands

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand