

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. März 2019

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

**Enzalutamid
(neues Anwendungsgebiet,
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)**

veröffentlicht am 1. März 2019

Vorgangsnummer 2018-12-01-D-411

IQWiG Bericht Nr. 726

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid (Xtandi®)
 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 Enzalutamid bei Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist das dritte Verfahren zu diesem Arzneimittel, aber das erste Verfahren in dieser spezifischen Indikation. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

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

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem bisherigen Standard und den Empfehlungen der Leitlinien.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PROSPER, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.401 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.
- Enzalutamid + 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 0,29. Damit wird auch die Zeit bis zur Einleitung der nächsten antineoplastischen Therapie, z. B. mit Docetaxel, verlängert.
- Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert. Bei den weiteren Patienten-relevanten Endpunkten wird nur die Zeit bis zum Auftreten von Miktionsbeschwerden verzögert.
- Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen liegt im ADT/Enzalutamid-Arm bei 31%, im ADT/Placebo-Arm bei 23%.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Enzalutamid 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 ≤ 10 Monate muss der Wert einer Verlängerung der Zeit bis zum radiologisch nachgewiesenen Progress gegen die Belastung einer Dauertherapie mit Enzalutamid individuell abgewogen werden.

Durch sensitivere bildgebende Verfahren kann die Zahl der Patienten mit PSA-Rezidiv ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen sinken.

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.

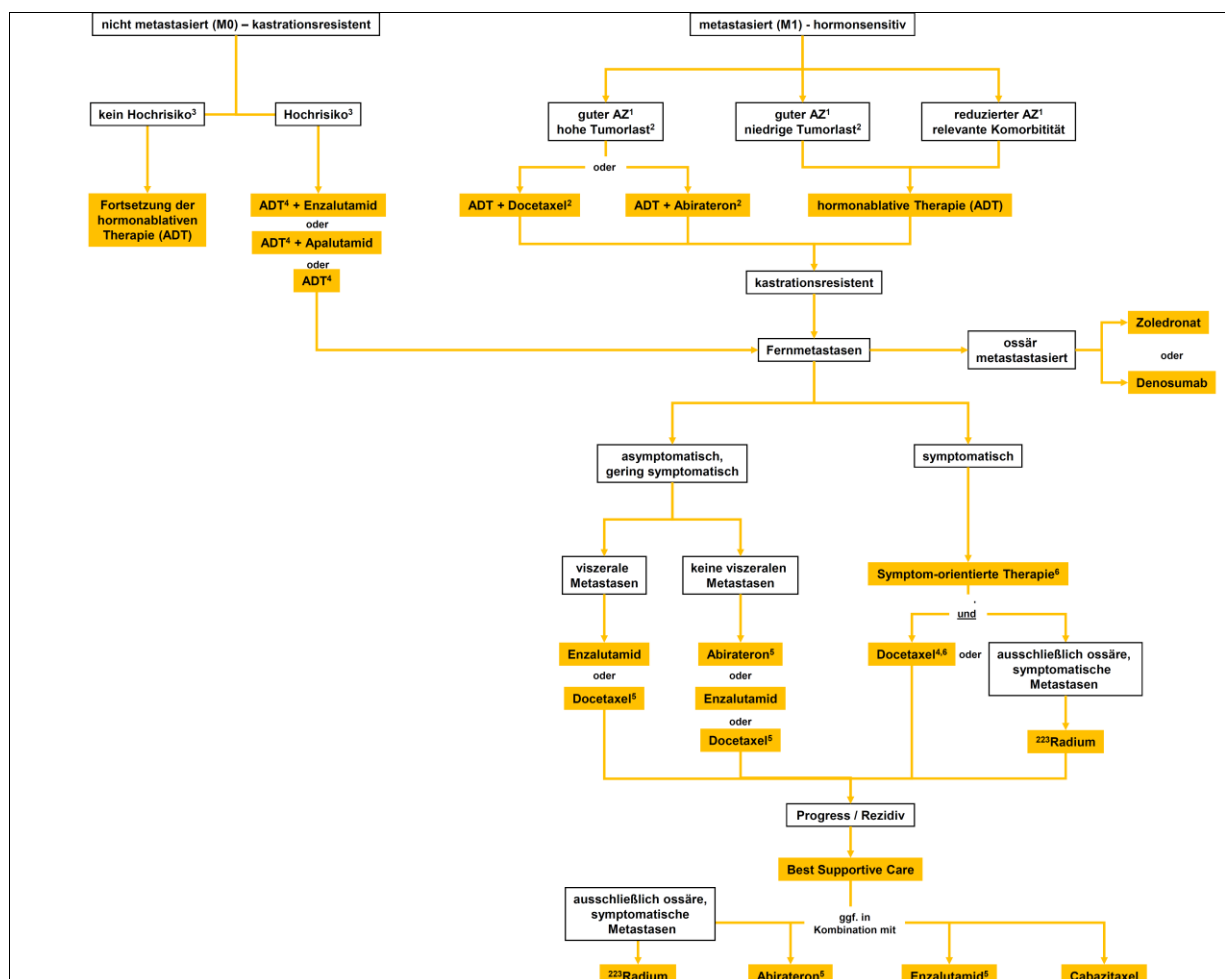
In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ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

Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Die antihormonelle oder hormonablative 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)



¹ 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;

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

³ Hochrisiko beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate;

⁴ die Wirksamkeit nach Einsatz dieses Arzneimittels in einer früheren Therapielinie ist nicht gesichert

⁵ dazu gehören u. a. optimale Schmerztherapie und ggf. lokale Therapiemaßnahmen

⁶ 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 ≥ 2 ng/ml oder
- des radiologischer Progress und
- Testosteronspiegel < 50 ng/ml.

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 Antiandrogenen auf den bildgebenden Nachweis von Metastasen bei Hochrisiko-Patienten in dieser Krankheitssituation untersucht. Hochrisiko in der Enzalutamid-Studie war definiert als eine PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.

Tabelle 2: Therapie des nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

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

[6]	≤10 Monate				p < 0,001	p = 0,07
ARAMIS Fizazi, 2018 [7]	kastrationsresistent , M0 PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate	ADT ⁵	ADT + Darolutamid	1509	18,4 vs 40,4 0,41 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,71 p = 0,045

¹ N - Anzahl Patienten; ² MFÜ – Überleben ohne bildgebend nachgewiesene Metastasen, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ ADT – Androgendeprivation; 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;

Diese Daten haben zur Zulassung von Enzalutamid in der neuen Indikation geführt, im Juli 2018 durch die FDA und im Oktober 2018 durch die EMA.

4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid

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 PROSPER, 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 31. 5. 2018.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, war aber nicht primärer Studienpunkt von PROSPER. Der Median der Überlebenszeit war in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Die Daten zur Postprogressionstherapie zeigen ein deutliches Ungleichgewicht. Der relative Anteil von Patienten, die eine Folgetherapie bei Progression erhielten, lag im Placebo-Arm mehr als doppelt so hoch als im Enzalutamid-Arm (26,7 vs 55,5). Der Unterschied ist vor allem auf die höhere Zahl der progredienten Erkrankungen im Placebo-Arm zurückzuführen, kann aber die Analyse der Mortalität langfristig beeinflussen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Metastasenfreies Überleben

Das radiologisch erfasste, metastasenfrees Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Enzalutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfrees Überlebenszeit von 36,6 vs 14,7 Monaten, Hazard Ratio 0,29.

4. 3. 2. 2. PSA Ansprechen

Die PSA Ansprechrates (Abnahme $\geq 50\%$) lag im Enzalutamid-Arm bei **76,3%** versus **2,4%** im Placebo-Arm, $p < 0,0001$. Bei einer höheren Schwelle (Abnahme $\geq 90\%$) lag die PSA-Ansprechrates im Enzalutamid-Arm bei **55,9%** versus **0,4%** im Placebo-Arm, $p < 0,0001$.

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

Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden mittels der krankheitsbezogenen Fragebögen EORTC QLQ-PR25 und FACT-P erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch.

Es zeigten sich wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Veränderungen zugunsten von Enzalutamid fanden sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Miktionsbeschwerden, zuungunsten von Enzalutamid bei den Nebenwirkungen der Antihormontherapie.

Ein positiver Einfluss von Enzalutamid auf Metastasen-assoziierte Symptome wie Schmerzen, Fatigue, o.ä. fand sich nicht.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Enzalutamid-Arm bei 31%, im ADT/Placebo-Arm bei 23%. Häufiger unter Enzalutamid wurden Hypertonie (5%), kardiovaskuläre Ereignisse (4%) und Fatigue (3%) beobachtet. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Enzalutamid-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. Daten zum Patient-Reported-Outcome werden aufgrund methodischer Bedenken nicht vollständig berücksichtigt. Der Endpunkt „metastasenfreies Überleben“ gehört zur Endpunkt-Kategorie „Morbidity“. Hier hat das IQWiG weiterhin keine angemessene Methodik für eine indikationsbezogene Bewertung der zahlreichen, von den Zulassungsbehörden und den Ethikkommissionen akzeptierten Endpunkten. Die Bewertung des primären Endpunktes der Zulassungsstudie „metastasenfreies Überleben“ fehlt im IQWiG-Bericht.

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 Abemaciclib 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 [8, 9].

Enzalutamid 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 Androgendepression 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 [10, 11]

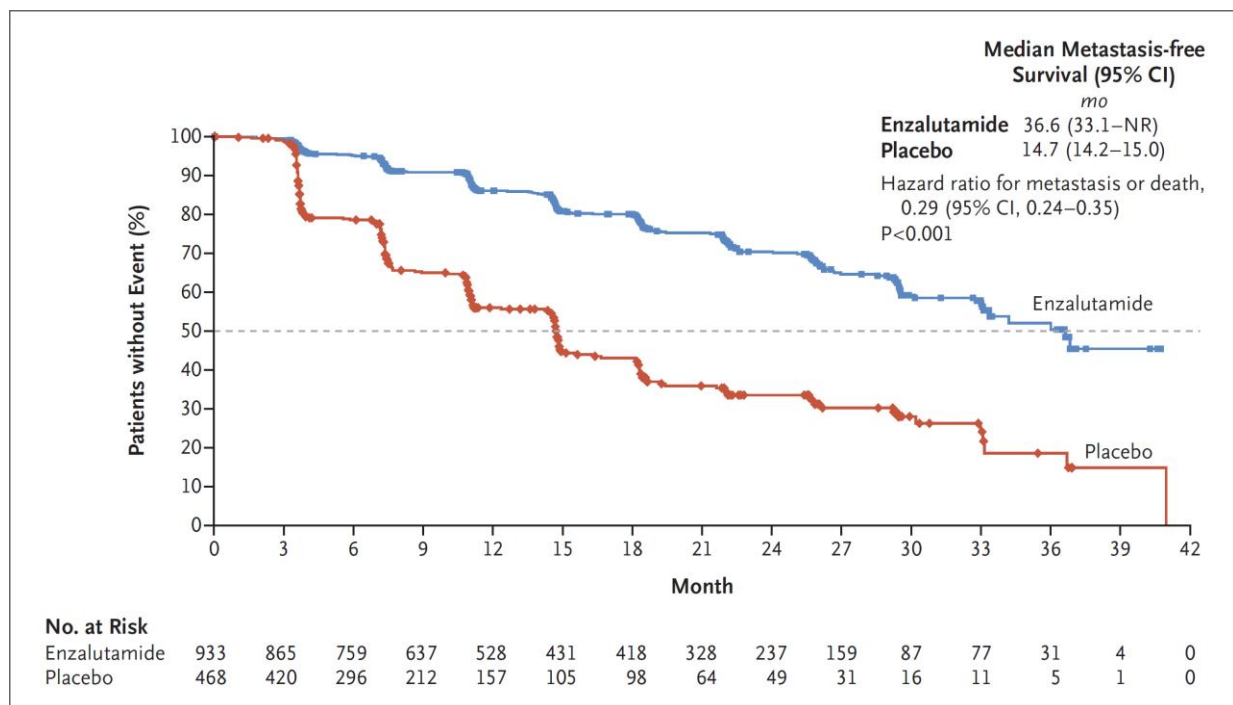
- kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress
- Gleason Score ≥ 8
- Basis PSA-Wert >2 ng/ml
- PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.

Mit den Verfahren zu den beiden nichtsteroidalen Antiandrogenen Enzalutamid und zu 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 ≤ 10 Monate gewählt.

Enzalutamid verzögert die Zeit bis zum Auftreten bildgebend diagnostizierter Metastasen im Median um 22 Monate, Hazard Ratio 0,29. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert. Der Einfluss auf krankheitsassoziierte Symptome ist gering. Enzalutamid wird gut toleriert. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen ist mit 10,6% niedrig.

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 sensibler Laborparameter zur Überwachung zur Verfügung steht. Bei vielen Patienten steigt der PSA-Wert an, ohne dass bildgebend bereits Metastasen lokalisiert werden können. Die Studie fragt also, ob der durch den PSA-Anstieg bereits dokumentierte Progress bis zur nächsten Krankheitsstufe eines bildgebenden Progresses durch die Therapie mit Enzalutamid verzögert werden kann. Die Antwort ist in Abbildung 2 illustriert.

Abbildung 2: Enzalutamid beim nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom



Der Kurvenverlauf ist charakteristisch für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit nicht kurativ behandelbarem Malignom. Beide Kurven erreichen kein Plateau, der Krankheitsprogress wird durch Enzalutamid deutlich verlangsamt.

Die Abbildung soll auch deutlich machen, dass das metastasenfreie Überleben eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens ist. Für diesen Morbiditätsparameter fehlt dem Bericht-erstattenden IQWiG weiterhin eine angemessene Methodik. Die Zulassungsbehörden akzeptieren das progressionsfreie, und jetzt auch das metastasenfreie 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 tiefen Diskussion. Die empirische Aussage „Krankheitsprogress belastet den Patienten“ ist wissenschaftlich nicht belegt [12, 13]. 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.

In der klinischen Entscheidungssituation stellt sich die Frage nach dem Wert von Enzalutamid bei Patienten mit nichtmetastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate individuell.

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
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
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.: Apalutamide 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. 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)
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
10. 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>

11. 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)
12. 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/)
13. 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) und Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Urologie



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

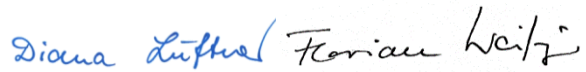
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



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