

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. April 2021

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Olaparib  
(neues Anwendungsgebiet, Prostatakarzinom)**

**veröffentlicht am 15. März 2021**

**Vorgangsnummer 2020-12-01-D-615**

**IQWiG Bericht Nr. 1075**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Olaparib (Lynparza®)
  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

## 1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Olaparib wird in einer weiteren, neuen Indikation durchgeführt, dem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Olaparib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. 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	Ergebnissicherheit	Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel	beträchtlich	Hinweis	Abirateron oder Enzalutamid geeignet	gering	Anhaltspunkt
				Docetaxel geeignet	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist PROfound, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 387 Patienten. Die Studie bestand aus 2 Kohorten. Grundlage der Nutzenbewertung von Olaparib ist die Subgruppe der 160 Patienten der Kohorte A, bei denen eine BRCA1- oder BRCA2- Mutation vorlag. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.
- Olaparib führte gegenüber dem Kontrollarm (Abirateron oder Enzalutamid) zur statistisch signifikanten Steigerung der radiologischen Ansprechrate und der PSA-Ansprechrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Crossover-Rate möglicherweise unterschätzt.
- Olaparib führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen und der Zeit bis zur Schmerzprogression.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen entspricht in etwa dem Substanzklassenspektrum beim Einsatz von PARP-Inhibitoren bei gynäkologischen Neoplasien.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Olaparib / Bevacizumab in der Erhaltungstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Olaparib steht jetzt bei Patienten mit BRCA1/2-Mutationen eine gezielte Therapie des metastasierten CRPC nach antihormoneller Vorbehandlung mit einer der neuen hormonellen Substanzen zur Verfügung.

## 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.

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.

### 3. Stand des Wissens

Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonsensitiv. Im fortgeschrittenen Stadium bildet sich unter Androgendeprivationstherapie zunehmend eine Kastrationsresistenz. Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. 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
- radiologischer Progress und
- Testosteronspiegel  $< 50$  ng/dl.

Ziele der Therapie sind die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen. Zur Verfügung stehen (in alphabetischer Reihenfolge)

- Abirateron
- Cabazitaxel
- Docetaxel
- Enzalutamid
- Radium-223

Die derzeit in der Konsultation befindliche, aktualisierte S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom hat zur Therapiesequenz nach mindestens einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) die nachfolgenden Empfehlungen verabschiedet. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst.

**Abbildung 1: Entwurf der aktuellen S3 Leitlinie [2]**

	Expertenkonsensbasierte Empfehlung	neu 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf []	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2020</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2020</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Nachweis einer <i>BRCA1/2</i> Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2020</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:  (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Cabazitaxel</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2020</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence	Literatur:	

<b>1+</b>	Abirateron: [] Enzalutamid []
	Gesamtabstimmung: 100 %

	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2020</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2020</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: a. [] b. []	
	Gesamtabstimmung: a. 100 %, b. 100 %	

	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2020</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky $<$ 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>• Enzalutamid</li> <li>• Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>		
	Gesamtabstimmung: 97 %	

	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: []	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

Bisher richtet sich die Indikation zur systemischen antineoplastischen Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach laborchemischen, radiologischen und klinischen Kriterien. Das ändert sich aktuell [5]. In bis zu 30% der Patienten mit Prostatakarzinom werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen [6]. Am häufigsten sind dabei Alterationen im *BRCA2*- (BRCAst Cancer 2) Gen, aber auch das *BRCA1*-Gen ist betroffen. Dabei können die Genveränderungen sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung aufweisen mit einer erworbenen auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration. Patienten mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen weisen ein erhöhtes Risiko für eine Prostatakarzinom-Erkrankung auf; die Prognose der Patienten wird als ungünstiger eingestuft [7, 8]. Gleichzeitig bietet die Biologie der *BRCA*-mutierten Tumorzelle einen Ansatz für gezielte Therapie mit der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) Inhibitoren. PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma- oder Pankreaskarzinom mit Nachweis von *BRCA1/2*-Mutationen zugelassen. Daten zu Olaparib beim mCRPC sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Olaparib beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom**

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	rPFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
De Bono, 2020 [9] Hussain, 2020 [10]	mCRPC, <i>BRCA1</i> mut, <i>BRCA2</i> mut, <i>ATM</i> mut	Enzalutamid oder Abirateron <sup>6</sup>	Olaparib	245	0 vs 44 <sup>7</sup>	3,0 vs 9,8 0,19 <sup>8</sup> p < 0,0001	14,4 vs 20,1 0,60 p = 0,0117

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – radiologisches Ansprechen in %; <sup>3</sup> rPFÜ – radiologisches, progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> in Kombination mit Prednison/Prednisolon <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>8</sup> **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

Auf der Basis dieser Daten wurde Olaparib im Mai 2020 durch die FDA und im November 2020 durch die EMA für das mCRPC zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Olaparib

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

Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4].

## **4. 2. Studien**

Grundlage der ersten frühen Nutzenbewertung ist PROfound, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 387 Patienten [6]. Die Patienten waren 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert worden. Die Studie bestand aus 2 Kohorten

- Kohorte A: Patienten mit BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Mutationen (245 Patienten)
- Kohorte B: Defekt der homologen DNS-Rekombination (142 Patienten).

Kohorte B ist nicht Teil der Zulassung und dieser Stellungnahme.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für das Dossier war der 20. März 2020.

## **4. 3. Endpunkte**

### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

Zum Datenschnitt fand sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von Olaparib versus Abirateron / Enzalutamid mit einem Median von 5,7 Monaten, einer Hazard Ratio von 0,60 und  $p = 0,0117$ .

Im Studiendesign war Crossover (Switching) bei Progress möglich. Eine detaillierte Auflistung der Folgetherapien fehlt im Dossier. Aus dem Text von Modul 4 geht hervor, dass 69% der Patienten im Kontrollarm Olaparib im Progress erhielten. In der Publikation lag der Anteil bei 66% [10]. Dieser hohe Anteil kann zu einer Unterschätzung des Effektes von Olaparib auf die Gesamtüberlebenszeit führen.

### **4. 3. 2. Morbidität**

#### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

Das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier fand sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Olaparib mit einer Verlängerung der rPFÜ im Median von 6,8 Monaten, einer Hazard Ratio von 0,19 und  $p < 0,0001$ .

Nach den Angaben im Dossier des pU wurden im Kontrollarm (Abirateron + Prednison/Prednisolon oder Enzalutamid) keine radiologischen Remissionen erzielt, während die Remissionsrate im Olaparib-Arm bei 44% lag. Die PSA Ansprechrate, definiert als Rückgang des PSA-Wertes um mindestens 50% lag unter Olaparib bei 57%, im Kontrollarm bei 0%.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels FACT-P, BPI-SF (Schmerzskala) und EQ-5D VAS erhoben. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Olaparib bei der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen und bei der Zeit bis zur Schmerzprogression. In den weiteren Skalen fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

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

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag in der Kohorte A bei 52% im Olaparib- und bei 40% im Kontrollarm. Häufigste Nebenwirkungen von Olaparib im CTCAE Grad 3/4 waren Anämie (23%), Fatigue (3%), Übelkeit (2%), Erbrechen (2%), Appetitlosigkeit (2%) und Dyspnoe (2%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 20% im Olaparib- versus 8% im Kontroll-Arm.

Die Nebenwirkungen in Kohorte A unterscheiden sich nicht von denen in der Gesamtstudie [9].

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

Der Bericht des IQWiG ist kritisch. Der Vorschlag eines Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen lässt sich angesichts der deutlichen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nicht nachvollziehen. Im Bericht wird vorgeschlagen, die Gruppe von Docetaxel-geeigneten Patienten separat zu bewerten. Es fehlt jedoch der Hinweis, dass 60% der Patienten in PROfound bereits ein Taxan in einer früheren Krankheitsphase (hormonsensitives Prostatakarzinom, Hochrisiko) erhalten hat. Dann müssten Kriterien für eine Retherapie mit Docetaxel definiert werden oder mit Cabazitaxel ein alternatives Taxan eingesetzt werden.

#### **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 Olaparib 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 [11, 12].

ESMO-MCBS v1.1 Olaparib: 3

#### **6. Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Zulassung von Olaparib beim metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinom bedeutet eine Öffnung der bisherigen, auf antihormonelle und zytostatische Arzneimittel sowie nuklearmedizinische Verfahren begrenzten Therapieoptionen. In der PROfound-Studie führte Olaparib zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Relevante Themen im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung sind:

##### Testung auf BRCA1/2-Mutationen

Die Empfehlung zur BRCA1/2-Testung richtet sich an Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen bereits eine Therapie mit neuen hormonellen Substanzen (new hormonal agents) durchgeführt wurde. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Therapie werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Falls eine solche Therapie zuvor nicht eingesetzt wurde, ist diese aufgrund der Einschlusskriterien der PROfound-



Studie und dem darauf beruhenden Zulassungstext vor einer *BRCA1/2*-Testung und damit auch vor einem möglichen Einsatz von Olaparib indiziert.

Ein Teil der Patienten mit Nachweis *BRCA1/2* Mutation wird diese aufgrund einer Keimbahnmutation haben. Vor allem Patienten mit einer hereditären *BRCA2*-Mutation haben ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem Prostatakarzinom und eine ungünstige Prognose.

Mit Olaparib steht jetzt eine gezielte Therapie des metastasierten CRPC nach antihormoneller Vorbehandlung mit einer der neuen hormonellen Substanzen zur Verfügung.

## 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. [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. Sokolova AO, Cheng HH: Genetic Testing in Prostate Cancer. Curr Oncol Rep 22:5, 2020. DOI: [10.1007/s11912-020-0863-6](https://doi.org/10.1007/s11912-020-0863-6)
6. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al.: Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 375:443-453, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1603144](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144)
7. Castro E, Goh C, Leongamornlert D et al.: Effect of *BRCA* Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. Eur Urol 68:186-193, 2015. DOI: [10.1016/j.eururo.2014.10.022](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.022)
8. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al.: Germline *BRCA* mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clin Cancer Res 16:2115-2121, 2010. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-2871](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2871)
9. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al.: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 382: 2091 – 2102, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1911440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440)
10. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al.: Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 383:2345-2357, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2022485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485)
11. 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)
12. 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)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Dr. Holger Borchers (Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) und Prof. Dr. Axel Heidenreich (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Urologie, Köln) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg*

(Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg)  
erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die Deutsche Gesellschaft für Urologie




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

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



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