

Persönliche PDF-Datei für Hellmis E, Schwentner C, Mandel P, Banek S, Gleißner J, Bögemann M.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

**Apalutamid bei Patienten
mit einem Hochrisiko-MOCR-
PC: Daten der Zulassungsstu-
die SPARTAN und erste Erfah-
rungen aus einem Härtefall-
programm**

Aktuelle Urologie

2023

140–147

10.1055/a-1356-5055

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Aktuelle Urologie* ist Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0001-7868

Apalutamid bei Patienten mit einem Hochrisiko-MOCRPC: Daten der Zulassungsstudie SPARTAN und erste Erfahrungen aus einem Härtefallprogramm

Apalutamide in patients with high-risk MOCRPC: data from the pivotal SPARTAN study and initial experience from a compassionate use program

Autorinnen/Autoren

Eva Hellmis¹, Christian Schwentner², Philipp Mandel³, Séverine Banek³, Jochen Gleißner⁴, Martin Bögemann⁵

Institute

- 1 Urologicum Duisburg, Duisburg
- 2 Diakonie-Klinikum Stuttgart, Urologische Klinik, Stuttgart
- 3 Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Urologie, Frankfurt am Main
- 4 Uro-Gyn-Zentrum, Wuppertal
- 5 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Münster

Schlüsselwörter

Prostatakarzinom, MOCRPC, Apalutamid, Härtefallprogramm, SPARTAN-Studie

Keywords

prostate cancer, MOCRPC, apalutamide, compassionate use program, SPARTAN trial

online publiziert 23.2.2021

Bibliografie

Akt Urol 2023; 54: 140–147

DOI 10.1055/a-1356-5055

ISSN 0001-7868

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Eva Hellmis, Urologicum Duisburg, Kometenplatz 29-33, 47179 Duisburg

Tel.: 0203-500304-0

Fax: 0203-50030437, Deutschland

hellmis@urologicum-duisburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das nicht-fernmetastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (MOCRPC) ist mit einem erhöhten Progressions- und Mortalitätsrisiko verbunden, vor allem wenn eine schnelle Verdopplungszeit des Prostata-spezifischen Anti-

gens (PSADT ≤ 10 Monate) vorliegt. Schreitet die Krankheit weiter voran und entsteht ein metastasiertes (m) CRPC, nehmen Progressions- und Mortalitätsrisiko weiter zu. Für die Therapie des Hochrisiko-MOCRPCs stehen die Androgenrezeptor-Inhibitoren Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid, jeweils in Kombination mit einer Androgen-deprivationstherapie (ADT), zur Verfügung.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie SPARTAN zeigen, dass Apalutamid+ADT das metastasenfremde Überleben (MFS) und somit auch die Entstehung eines mCRPCs bei diesen Patienten hinauszögern kann. Vor Zulassung von Apalutamid in der Europäischen Union war der Wirkstoff im Rahmen eines internationalen Härtefallprogramms auch in Deutschland verfügbar. Insgesamt haben in Deutschland 109 Patienten aus 50 Zentren teilgenommen. Länger als 3 Monate wurden 45 Patienten, länger als 6 Monate 13 Patienten behandelt. Das Härtefallprogramm läuft in einigen Ländern weiter, weltweit wurden 556 Patienten aufgenommen.

Unsere Erfahrungen mit dieser Real-World-Population zeigten ein gutes PSA-Ansprechen, so wie es auch in der SPARTAN-Studie bei diesem explorativen Endpunkt gezeigt wurde. Auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils konnten wir keine deutlichen Unterschiede zur Zulassungsstudie feststellen.

Apalutamid war in Kombination mit einer ADT auch in dieser Real-World-Patientenpopulation wirksam und konnte zu einem raschen PSA-Abfall führen. Dabei unterschied sich das Verträglichkeitsprofil nicht von dem in der SPARTAN-Studie.

ABSTRACT

Non-metastatic castration-resistant prostate carcinoma (MOCRPC) is associated with an increased risk of progression and mortality, especially if the prostate-specific antigen doubling time is short (PSADT ≤ 10 months). The risk of progression and mortality increases even further if the disease progresses to the metastatic stage (mCRPC). The androgen receptor inhibitors apalutamide, darolutamide and enzalutamide, each in combination with androgen de-

privation therapy (ADT), are available for the treatment of patients with high-risk MOCRPC.

Data from the pivotal SPARTAN study showed that apalutamide+ADT delayed metastasis-free survival (MFS) and thus also the development of mCRPC in these patients. Prior to the approval of apalutamide in the European Union, the active substance was available in Germany as part of an international compassionate use program. A total of 109 patients from 50 centres participated in Germany: 45 patients were treated for more than 3 months and 13 patients for more than 6 months. The compassionate use program con-

tinues in some countries; 556 patients have been enrolled worldwide.

In our experience, this real-world population showed a good PSA response, which was also shown for this exploratory endpoint in the SPARTAN study. We were also unable to identify any significant differences from the pivotal trial with regards to the tolerability profile.

Apalutamide in combination with ADT was also effective in this real-world population and led to a rapid decrease in PSA. The tolerability profile did not differ from that in the SPARTAN trial.

Einleitung

Das Prostatakarzinom gilt als die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes, 2012 waren schätzungsweise 1,1 Millionen Männer weltweit betroffen [1]. Ein Faktor, der zu einem erhöhten Progressions- und Mortalitätsrisiko beiträgt, ist die Kastrationsresistenz [2]. Das kastrationsresistente Prostatakarzinom (CRPC) liegt bei etwa 7% aller Prostatakarzinom-Patienten in Europa in einem nicht-fernetastasierten Stadium (MOCRPC) vor [3]. MOCRPC-Patienten haben, Schätzungen unter Verwendung eines dynamischen US-Progressionsmodells zufolge, ein jährliches Progressionsrisiko von 39% und ein jährliches Mortalitätsrisiko von 16% [2]. Entsteht hieraus sekundär oder besteht bereits primär ein metastasiertes Stadium, das jetzt kastrationsresistent wird (mCRPC), dann steigt das Risiko sowohl für die Progression als auch die Mortalität deutlich an; die Schätzung liegt bei 74% bzw. 56% jährlich [2]. Das Risiko für eine Krankheitsprogression nimmt zudem mit einer schnellen Verdopplungszeit des Prostata-spezifischen Antigens (PSADT) zu, wie mehrere Studien zum natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms zeigen [4–7].

Definitionsgemäß besteht ein MOCRPC, wenn ein biochemisches Rezidiv unter einer Androgendeprivationstherapie (ADT) trotz eines Serum-Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau (<50 ng/dl oder 1,7 nmol/l) auftritt [1, 2] und in der konventionellen Bildgebung keine Fernmetastasen nachweisbar sind [2]. Um eine biochemische Progression feststellen zu können, müssen laut der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) in drei aufeinanderfolgenden Messungen Erhöhungen des Prostata-spezifischen Antigens (PSA), davon in zwei Messungen um mindestens 50% über dem Nadir, und ein PSA >2 ng/ml nachgewiesen werden [1]. Darüber hinaus scheint eine kurze PSADT unter 10 Monaten wie erwähnt mit einem hohen Progressions- und Mortalitätsrisiko verbunden zu sein [1, 4–7].

Für Patienten mit einem MOCRPC hohem Risikos (HR) – definiert als PSADT ≤ 10 Monate [8–10] – und biochemischem Progress war bis vor kurzem nur die Fortsetzung einer ADT mit einem LHRH-Agonisten oder einem LHRH-Antagonisten, ggf. ergänzt um sogenannte sekundäre Hormonmanipulationen (z. B. Hinzunahme eines Antiandrogens der ersten Generation, eines Kortikosteroids, von Ketoconazol, von Östrogen etc.), verfügbar, die keinen nachweisbaren Überlebensvorteil oder eine relevante Verzögerung der Metastasierung mit sich brachten [11].

Jetzt können sowohl Apalutamid, Darolutamid als auch Enzalutamid für diese Patienten eingesetzt werden [12–14]. Im Folgenden fassen wir wesentliche Daten aus der Zulassungsstudie SPARTAN für den selektiven Androgenrezeptor-Inhibitor Apalutamid zusammen [8]. Außerdem berichten wir über unsere ersten Erfahrungen mit der Substanz im klinischen Alltag, die im Rahmen eines Härtefallprogramms vor der europäischen Zulassung für Patienten mit einem HR-MOCRPC eingesetzt werden konnte.

Apalutamid-Zulassungsstudie SPARTAN

Studiendesign

Bei der SPARTAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III, an der 1.207 Patienten mit einem MOCRPC teilnahmen [8]. Zu den Einschlusskriterien gehörten eine kurze PSADT von höchstens 10 Monaten unter ADT sowie der fehlende Nachweis von Fernmetastasen in konventioneller Bildgebung. Die Patienten erhielten entweder Apalutamid in Kombination mit einer ADT (Apalutamid-Gruppe, n=806) oder Placebo in Kombination mit einer ADT (Placebo-Gruppe, n=401). Die Patientencharakteristika waren in beiden Studienarmen ähnlich: Das mediane Alter betrug in beiden Gruppen 74 Jahre, einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (EORTC PS) von 0 wiesen 77,3% in der Apalutamid- und 77,8% in der Placebo-Gruppe auf. Die mediane PSADT lag bei 4,4 bzw. 4,5 Monaten, lokale oder regionale Lymphknotenmetastasen (N1, d.h. unterhalb der Aortenbifurkation, im kleinen Becken, Größe <2 cm), ließen sich bei 16,5 bzw. 16,2% nachweisen. Ein Antiandrogen der ersten Generation (sekundäre Hormonmanipulation) hatten zuvor 73,4% unter Apalutamid und 72,3% unter Placebo erhalten.

Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war das metastasenfrem Überleben (MFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Nachweis von Fernmetastasen oder bis zum Tod [8, 12]. Sekundäre Endpunkte umfassten die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen, die Zeit bis zur symptomatischen Progression, das progressionsfreie Überleben (PFS), die Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie und das Gesamtüberleben (OS) [8, 15]. Zu den explorativen Endpunkten zählten die Zeit bis zur PSA-Progression, patientenbezogene Endpunkte (PRO) sowie das PFS2,

definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod unter der ersten Folgetherapie im Stadium des mCRPCs [8, 16].

MFS und OS

Der Clinical Data Cut-off der primären Analyse war der 19.05.2017 [8], das mediane Follow-up betrug zu diesem Zeitpunkt 20,3 Monate. Das mediane MFS lag unter Apalutamid bei 41 Monaten und unter Placebo bei 16 Monaten [12]. Damit sank das Risiko für das Auftreten eines MFS-Ereignisses in der Apalutamid-Gruppe um 70 % (Hazard Ratio [HR] 0,30; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,24–0,36; $p < 0,0001$). Der MFS-Vorteil für Apalutamid konnte in allen Subgruppen wie Alter, Ethnie (außer für Schwarze), Anzahl der früheren Hormontherapien, PSADT oder Ausgangs-PSA-Wert bestätigt werden [8, 12]. Für das mediane OS zeigte sich in dieser Interimsanalyse ein Trend zugunsten von Apalutamid versus Placebo: nicht erreicht [NE] versus 39 Monate (HR 0,70; 95 %-KI 0,47–1,04, $p = 0,07$).

In der finalen Analyse, die nach einem medianen Follow-up von 52 Monaten erfolgte, ergab sich eine signifikante Verlängerung des OS unter Apalutamid vs. Placebo um 14 Monate (73,9 Monate vs. 59,9 Monate; HR 0,78; 95 %-KI 0,64–0,96; $p = 0,0161$) [17, 18]. Bei 19 % der Patienten aus dem Placebo-Arm (76/398) hatte nach der Entblindung der Studie ein Crossover zu Apalutamid stattgefunden. Zudem hatten 46 % der Patienten aus der Apalutamid- und 70 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe eine lebensverlängernde systemische Folgetherapie erhalten. Die Gesamtrate an Patienten mit einer lebensverlängernden Folgetherapie betrug 84 % (Placebo-Arm, inkl. 59 Patienten aus dem Crossover) versus 46 % (Apalutamid-Arm), was vermutlich den Effekt auf das OS zuungunsten von Apalutamid verzerrt haben dürfte. Darauf deuten die für Crossover korrigierten Sensitivitätsanalysen mit dem IPCW-Verfahren (Inverse Probability of Censoring Weighting) und mit naiven Zensieren hin: Nach Adjustierung für den Effekt des Crossovers von Placebo zu Apalutamid erhöhte sich der Unterschied im OS zwischen Apalutamid und Placebo auf 21,1 Monate (73,9 Monate vs. 52,8 Monate) [17, 18].

In der früheren Analyse mit dem Clinical Data Cut-off 17. Mai 2018 (nach Entblindung der Studie und möglichem Cross-Over von Placebo-Patienten zu einer Behandlung mit Apalutamid) hatte etwa die Hälfte (51 %, 412 von 803 Patienten) der Patienten unter Apalutamid in Kombination mit einer ADT die Therapie nach einem medianen Follow-up von 32 Monaten abgebrochen [15]. Unter Placebo in Kombination mit einer ADT betraf dies 81 % (323 von 398 Patienten). Von den 412 bzw. 323 Patienten, die die Apalutamid- bzw. Placebo-Therapie abgebrochen hatten, erhielten 249 (60 %) bzw. 255 (79 %) eine Folgetherapie für die Behandlung des mCRPCs. Die häufigste Therapie war in beiden Gruppen Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon (44 % im Apalutamid-Arm, 58 % im Placebo-Arm), gefolgt von Enzalutamid, Docetaxel, Sipuleucel-T und Radium-223 oder Cabazitaxel. Das mediane PFS2 war in der Apalutamid-Gruppe weiterhin signifikant länger: nicht erreicht versus 39,3 Monate in der Placebo-Gruppe (HR 0,5; 95 %-KI 0,39–0,63; $p < 0,0001$).

Eine andere Interimsanalyse mit Fokus auf das OS fand nach einem medianen Follow-up von 41 Monaten statt (Clinical Data Cut-off: 01.02.2019) [16, 19]. In beiden Armen war das mediane OS zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht worden, aber das Mortalitätsrisiko sank unter Apalutamid um 25 % gegenüber Placebo (HR 0,75; 95 %-KI 0,59–0,96; $p = 0,0197$ [O'Brien-Fleming-Grenzwert 0,0121]) [16, 19]. Dieser Vorteil zeigte sich auch in den Subgruppen. Die Hinzugabe von Apalutamid zur ADT verzögerte zudem den Beginn der ersten Chemotherapie im Vergleich zu Placebo plus ADT: 14 versus 20 % der Patienten betroffen, Medianwerte in beiden Gruppen nicht erreicht (HR 0,60; 95 %-KI 0,45–0,80) [16, 19]. Weiterhin fiel das mediane PFS2 in der Apalutamid-Gruppe signifikant länger aus verglichen mit der Placebo-Gruppe: 55,6 versus 43,8 Monate (HR 0,55; 95 %-KI 0,45–0,68; $p < 0,0001$).

Weitere sekundäre Endpunkte

In der primären Analyse waren auch die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen, die Zeit bis zur symptomatischen Progression sowie das PFS im Apalutamid-Arm signifikant länger als im Placebo-Arm (jeweils $p < 0,001$) [8]. Die finale Analyse bestärkte erneut die Überlegenheit von Apalutamid vs. Placebo bei der medianen Zeit bis zum symptomatischen Progress (NE vs. NE; HR 0,57; 95 %-KI 0,44–0,73; $p < 0,0001$) und bei der Zeit bis zur medianen PSA-Progression (40,5 vs. 3,7 Monate; HR 0,07; 95 %-KI 0,06–0,09; $p < 0,0001$) [17]. Zudem ergab sich eine signifikante Überlegenheit bei der medianen Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie (NE vs. NE; HR 0,63; 95 %-KI 0,49–0,81; $p = 0,0002$) [17].

Progressionsfreies Überleben 2 (PFS2)

Als eine Besonderheit in der SPARTAN-Studie wurde auch der relativ neue, explorative Endpunkt progressionsfreies Überleben über zwei Therapielinien (PFS2) untersucht, d. h. die Zeit von Randomisierung bis zum Progress oder Tod unter der ersten Folgetherapie. Auch hier zeigte sich bereits in der primären Analyse eine signifikante Verlängerung unter Apalutamid vs. Placebo ($p < 0,001$) [8]. Von den Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen hatten, erhielten 52,5 % in der Apalutamid- und 77,7 % in der Placebo Gruppe eine für das mCRPC zugelassene Folgetherapie. Die häufigste erste Folgetherapie war Abirateron plus Prednison/Prednisolon, das bei 75,8 % (Apalutamid) bzw. 74,2 % (Placebo) zum Einsatz kam [8]. Die Überlegenheit von Apalutamid gegenüber Placebo beim PFS2 wurde in der finalen Analyse erneut gezeigt. Hier lag das mediane PFS2 bei 55,6 Monaten versus 41,2 Monaten (HR 0,55; 95 %-KI 0,46–0,66; $p < 0,0001$) [17].

Weitere explorative Endpunkte

Darüber hinaus verlängerte sich in der primären Analyse die mediane Zeit bis zur PSA-Progression unter Apalutamid in Kombination mit einer ADT signifikant: NE versus 3,7 Monate unter Placebo in Kombination mit einer ADT (HR 0,06; 95 %-KI 0,05–0,08, $p < 0,0001$) [8, 20]. Der mediane PSA-Wert nahm zudem im Apalutamid-Arm in Woche 12 um 89,7 % ab, im Placebo-Arm stieg er in Woche 12 dagegen um 40,2 % an [8]. Ein-PSA-Abfall von mindestens 50 % ließ sich in der Apalutamid-Gruppe

► **Tab. 1** Patientencharakteristika aus dem Härtefallprogramm und aus der SPARTAN-Studie (mod. nach [24])

Charakteristikum	Härtefallprogramm (n = 265)	SPARTAN-Studie (n = 803)	Standardisierte Differenz	p-Wert
Medianes Alter, Jahre (Spanne)	74 (49–93)	74 (48–94)	0,0143	0,8350
Alterskategorien, n (%)				
<65 Jahre	32 (12,1)	106 (13,2)	0,0366	0,8770
65–74 Jahre	104 (39,2)	306 (38,1)		
≥75 Jahre	129 (48,7)	391 (48,7)		
PSA-Verdopplungszeit, n (%)				
	n = 258	n = 803	-0,1208	0,0879
≤6 Monate	170 (65,9)	574 (71,5)		
>6 Monate	88 (34,1)	229 (28,5)		

► **Tab. 2** Ursachen für den Therapieabbruch im Härtefallprogramm und in der SPARTAN-Studie (mod. nach [24])

	Härtefallprogramm	SPARTAN-Studie
Alle Patienten mit Therapieabbruch	32 (12,1%)	170 (21,2%)
Ursachen, n		
Unerwünschtes Ereignis	10	72
Progression	9	48
Keine weitere Therapie gewünscht/Rückzug des Patienten	7	39
Non-Compliance mit den Studienvorgaben/Protokollverletzung	0	6
Tod	2 ¹	0
Rückzug vor Therapiebeginn	3	0
Kein klinischer Benefit mehr erreichbar	1	0
Andere ²	0	5

¹ Nicht als therapiebedingt erachtet

² Rückzug des Einverständnisses zur Studienteilnahme durch den Patienten, Non-Compliance, nicht erlaubte Begleitmedikation, Krankheit etc.

bei 93% der Patienten nachweisen [20]. Weiterhin sank der PSA-Wert unter Apalutamid bei 40% der Patienten auf Werte unter 0,2 ng/ml und bei 13% unter 0,02 ng/ml. Ebenso trat der PSA-Abfall in der Apalutamid-Gruppe rasch ein. Die mediane Zeit bis zum PSA-Ansprechen lag unter einem Monat. Daneben war eine stärkere Reduktion des PSA-Werts mit besseren Ergebnissen für das MFS, die Zeit bis zur symptomatischen Progression und das PFS2 verbunden.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der von den Patienten beantworteten Fragebögen FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate) und EQ-5D-3L (European Quality of Life–5 Dimensions) erhoben [8, 21]. Zu Studienbeginn stimmten die Ergebnisse des FACT-P-Gesamtscores (Mittelwerte) beider Gruppen mit den Ergebnissen für die männliche Allgemeinbevölkerung in den USA überein [21]. Im Verlauf blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Apalutamid-Gruppe erhalten und sie war mit der der Placebo-Gruppe vergleichbar. Eine statistische Analyse zeigte jedoch,

dass eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Placebo-Gruppe wahrscheinlicher war.

Verträglichkeit

Die Rate unerwünschter Ereignisse (UEs) aller Grade war in der primären Analyse mit 96,5% in der Apalutamid-Gruppe und 93,2% in der Placebo-Gruppe vergleichbar [8]. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE unterschied sich in beiden Behandlungsarmen nicht signifikant (HR 1,13; 95%-KI 0,99–1,28, p = 0,0603) [22]. Grad-3/4-UEs betrafen unter Apalutamid 45,1% der Patienten und in der Placebo-Gruppe 34,2% [8]. Die Rate an schwerwiegenden UEs war ähnlich: 24,8 versus 23,1% [8]. Zum Therapieabbruch führten UEs bei 10,6% der Patienten unter Apalutamid und bei 7,0% unter Placebo. Die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das einen Therapieabbruch der Studienmedikation zur Folge hatte, differierte in beiden Behandlungsarmen nicht signifikant (HR 1,33; 95%-KI 0,87–2,04, p = 0,1932) [22]. Die Rate der mit Tod assoziierten UEs lag bei 1,2

bzw. 0,3% [8], auch hier unterschied sich die Zeit bis zum Auftreten nicht signifikant (HR 3,51; 95%-KI 0,45–27,78, $p=0,2335$) [22].

Zu den häufigsten UEs aller Grade im Apalutamid-Arm – sie kamen bei mindestens 15% der Patienten vor – gehörten Fatigue, Hypertonie, Hautausschlag (Rash), Diarrhö, Übelkeit, Gewichtsreduktion, Arthralgie und Stürze [8]. Dabei trat Rash in der Apalutamid-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (23,8 versus 5,5%; HR 4,31; 95%-KI 2,77–6,70; $p<0,0001$) [8, 22]. Stürze betrafen zwar im Apalutamid-Arm mehr Patienten als im Placebo-Arm, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant (15,6 versus 9%; HR 1,38; 95%-KI 0,95–2,01; $p=0,0909$) [8, 22]. Zu weiteren UEs von Interesse zählten Frakturen (Apalutamid- versus Placebo-Gruppe: 11,7 versus 6,5%), Schwindel (9,3 versus 6,3%), Hypothyreose (8,1 versus 2%), kognitive Einschränkungen (5,1 versus 3,0%) und Krampfanfälle (0,2 versus 0%) [8]. Eine Hypothyreose kam im Apalutamid-Arm signifikant häufiger vor (HR 3,62; 95%-KI 1,73–7,55), während sich die Häufigkeit von Frakturen (HR 1,34; 95%-KI 0,86–2,08; $p=0,1928$) und Krampfanfällen (HR nicht angegeben) nicht signifikant unterschied [22]. In der finalen Analyse waren ähnliche Raten an Nebenwirkungen und keine neuen Sicherheitssignale zu beobachten [17].

Fazit SPARTAN-Studie

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der SPARTAN-Studie, dass Apalutamid das MFS und somit auch die Progression der Erkrankung in ein mCRPC bei Patienten mit einem Hochrisiko-MOCRPC deutlich hinauszögern kann und dabei gut verträglich war. Auch das Gesamtüberleben konnte trotz des Crossovers und Ungleichgewichts bei den Nachfolgetherapien unter Apalutamid signifikant verlängert werden. Kam es zur Entstehung eines mCRPC, war das PFS2 der zuvor mit Apalutamid behandelten Patienten im Vergleich zu den zuvor mit Placebo behandelten deutlich verlängert. Das heißt, der Vorteil einer frühen Behandlung mit Apalutamid bestand auch nach Progression und Behandlung mit den Folgetherapien für das mCRPC weiterhin und zeigte in der SPARTAN-Studie einen signifikanten Vorteil. Somit kann die Prognose bei dem frühen Start mit Apalutamid in der nicht-fermetastasierten Indikation insgesamt deutlich verbessert werden als bei einer verzögerten Therapie, die erst bei der Metastasierung beginnt.

Erfahrungen aus dem Apalutamid-Härtefallprogramm

Gemäß Arzneimittelhärtefallverordnung können im Rahmen eines Härtefallprogramms Arzneimittel ohne Genehmigung oder ohne Zulassung einer bestimmten Patientengruppe zur Verfügung gestellt werden, wenn ausreichende Hinweise auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels vorliegen und für dieses eine klinische Prüfung durchgeführt wird oder ein Zulassungsantrag gestellt worden ist [23]. Ein Härtefall liegt vor, wenn eine Gruppe von Patienten, die an einer Erkrankung leidet, welche zu einer schweren Behinderung führen würde oder lebensbedrohend ist, nicht mit einem zugelassenen Arzneimittel zufriedenstellend behandelt werden kann.

Aufgrund der Ergebnisse der SPARTAN-Studie konnte Apalutamid vor der Zulassung in Europa im Rahmen eines Härtefallprogramms für Patienten mit einem Hochrisiko-MOCRPC nach Eingang der bestätigten Anzeige beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) von Ende März 2018 bis Ende Januar 2019 in Deutschland zur Verfügung gestellt werden. Das deutsche Härtefallprogramm wurde im Rahmen eines internationalen *Compassionate Use Programms* durchgeführt, welches noch aktiv ist, da Apalutamid noch nicht in allen Ländern zugelassen und verfügbar ist.

Zu den Einschlusskriterien für die Patienten, bei denen es sich anders als in der Phase-III-Studie um Patienten aus dem aus dem klinischen Alltag (*real world*) handelte, gehörten wie in der SPARTAN-Studie unter anderem eine PSADT von maximal 10 Monaten und der fehlende Nachweis von Fernmetastasen in der konventionellen Bildgebung.

Weltweit wurden 556 Patienten aus 37 Ländern in dieses Programm aufgenommen [24], eine aktuelle Auswertung basiert auf den Daten von 265 Patienten [24]. Insgesamt waren die Patientenpopulationen aus dem Härtefallprogramm und der SPARTAN-Studie vergleichbar (► **Tab. 1**). In beiden Untersuchungen stellten die Patienten im Alter ab 75 Jahren die größte Gruppe – etwa die Hälfte – dar.

In der Real-World-Population brachen 12,1% ($n=32$) der Patienten die Therapie mit Apalutamid innerhalb der ersten 10 Monate ab, in der SPARTAN-Studie waren dies 21,2% ($n=170$) [24]. Als häufigste Ursache wurden in beiden Untersuchungen unerwünschte Ereignisse angegeben (► **Tab. 2**). Der Anteil der Patienten nach 10 Monaten Apalutamid-Therapie, die weiterhin den Androgenrezeptor-Inhibitoren einnahmen, lag bei 83% im Härtefallprogramm und bei 78,8% in der SPARTAN-Studie [24].

In Deutschland hatten 109 Patienten aus 50 Zentren an dem Härtefallprogramm durch konsekutiven Einschluss von März 2018-Januar 2019 teilgenommen. Zum Zeitpunkt der Beendigung des Programms waren 45 der Patienten länger als 3 Monate mit Apalutamid behandelt und 13 Patienten länger als 6 Monate worden. Die Daten sind mit den oben genannten Angaben aus dem internationalen Programm nicht vergleichbar, da das Härtefallprogramm hierzulande insgesamt nur etwa 10 Monate dauerte, sodass nur wenige Patienten eine Apalutamid-Therapie über den gesamten Zeitraum erhielten. Hintergrund ist, dass in Deutschland mit der Zulassung eines Medikaments dieses erstattungsfähig wird, d. h. das Härtefallprogramm wird beendet. Für die Patienten aus dem Härtefallprogramm bedeutete dies, dass sie nach der europäischen Zulassung von Apalutamid (Erleada®) mit Verschreibungsware weiterbehandelt wurden.

Erfahrungsberichte einiger Ärzte zum Einsatz von Apalutamid im Rahmen des Härtefallprogramms in Deutschland

Bei den im Härtefallprogramm eingeschlossenen Patienten konnte häufig ein rascher und tiefer PSA-Abfall unter der Therapie mit Apalutamid in Kombination mit einer ADT beobachtet werden, den die Patienten sehr positiv wahrgenommen haben. Unsere Erfahrungen mit den Patienten im Härtefallprogramm konnten das Verträglichkeitsprofil aus den Daten der SPAR-

TAN-Studie bestätigen. Die meisten Patienten haben Apalutamid gut vertragen. Rash ließ sich bei den von uns eingeschlossenen Patienten gut behandeln. Die Fatigue war das häufigste UE in der SPARTAN-Studie im Apalutamid-Arm, die bei ca. einem Drittel auftrat, meist von eher milder Ausprägung [8]. Die Initiierung der Apalutamid-Therapie führte in der SPARTAN-Studie nicht zu einer Einschränkung der Lebensqualität [8]. Dies konnten wir auch im Härtefallprogramm beobachten.

Bei Patienten, die Apalutamid erhielten, traten Stürze und Frakturen auf, so dass diese im Hinblick auf ein erhöhtes Fraktur- und Sturzrisiko evaluiert werden sollten, bevor mit der Behandlung mit Apalutamid begonnen wird und entsprechend den geltenden Leitlinien fortlaufend überwacht und behandelt werden. Die Anwendung von osteoprotektiven Wirkstoffen sollte in Erwägung gezogen werden. Bei der Diagnose und Behandlung von Hautveränderungen haben wir mit einer proaktiven Patientenführung gute Erfahrungen gemacht, ggf. anhand einer Checkliste zur aktiven Befragung der Patienten. So können mögliche Nebenwirkungen rasch erkannt und frühzeitig behandelt werden.

Diskussion

Unsere Erfahrungen aus dem Härtefallprogramm [24] zeigten, dass die von uns mit Apalutamid behandelten Patienten ein gutes PSA-Ansprechen und ein günstiges Sicherheitsprofil hatten. Die vergleichbaren Abbruchraten im internationalen Härtefallprogramm [24] und der SPARTAN-Studie ergänzen diese Erfahrungen. In Zusammenschau mit den Daten aus der SPARTAN-Studie können wir vor diesem Hintergrund bestätigen, dass den Patienten mit einem Hochrisiko-MÖCRPC eine effektive und verträgliche Therapie zur Verfügung steht [8]. Die Therapie mit Apalutamid wird daher auch in den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms der französischen Gesellschaft für Urologie (Association Française d'Urologie, AFU), der American Urological Association (AUA), der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) bei den entsprechenden Patienten empfohlen [1, 25–27]. Wir haben beim Einsatz von Apalutamid ein proaktives Nebenwirkungsmanagement, das eine enge Patientenführung inkludiert, durchgeführt – nicht zuletzt, um auch eine gute Adhärenz der Betroffenen zu erreichen.

Allerdings sind noch einige Fragen unbeantwortet: etwa zur Therapiesequenz. So ist zu bedenken, dass Apalutamid im Verlauf der Erkrankung nur dann eine zusätzlich Option in der CRPC-Sequenz darstellt, wenn Apalutamid beim Hochrisiko-MÖCRPC eingesetzt wird, da es für spätere Stadien des CRPC keine Zulassung hat und demnach bei Fortschreiten der Erkrankung zum mCRPC und daraus resultierender Therapieumstellung nicht eingesetzt werden könnte. Im Rahmen einer effizienten Therapiesequenz spielen mögliche Alterationen des Androgenrezeptors zum Ende der Apalutamid-Therapie bei Auftreten eines MFS-Ereignisses zusätzlich eine Rolle. Hier gibt es Hinweise aus der SPARTAN-Studie, dass diese Veränderungen am Androgenrezeptor in der Apalutamid-Gruppe mindestens gleich häufig bzw. zum Teil sogar seltener auftraten als in der Placebo-Gruppe [28]. Aus diesem Grund und mit Blick auf die

Ergebnisse der SPARTAN-Studie sprechen diese Erkenntnisse für den früheren Einsatz von Apalutamid in der Therapiesequenz des CRPC im Vergleich zur Fortführung der alleinigen ADT. Somit kann bereits im noch nicht fernmetastasierten Stadium mit einer effektiven Therapie begonnen werden, anstatt das mCRPC abzuwarten, um dann mit einer hierfür zugelassenen Therapie zu behandeln. Die Therapiesequenz kann damit um eine zusätzliche zugelassene Option effektiv erweitert werden.

Aufgrund der Ergebnisse der SPARTAN-Studie und den Erfahrungen aus dem Härtefallprogramm kann ein früher Einsatz einer Substanz wie Apalutamid im Vergleich zur alleinigen ADT sinnvoll sein.

Interessant ist abschließend auch die Frage zum Stellenwert von neueren, sensitiveren Bildgebungsverfahren wie dem PSMA-PET/CT beim MÖCRPC, da die Klassifikation „nicht fernmetastasiert“ derzeit auf konventioneller Bildgebung beruht. In einer retrospektiven Analyse, der PSMA-PET-Untersuchungen von 8.825 Patienten zugrunde lagen, ließen sich 200 Patienten mit MÖCRPC identifizieren, die mit der SPARTAN-Population vergleichbar waren [29, 30]. In dieser SPARTAN-ähnlichen Population fanden sich in der PSMA-PET bei 55% der Patienten Fernmetastasen, während etwa 45% lediglich eine lokale Tumorprogression bzw. ein Lokalrezidiv oder lokoregionäre Lymphknotenmetastasen (N+) aufwiesen [29, 30]. Ob die genauere Diagnostik durch die PET-Bildgebung neben einem Stadienshift auf dem Papier langfristig zu einer Verbesserung onkologisch harter Endpunkte führt, ist noch unklar, sodass der Mehrwert einer lokalen/fokalen Behandlung bei diesen Patienten nicht nachgewiesen ist und somit erst einmal fraglich bleibt. Eine kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung dieser Fragestellung wäre wünschenswert.

Mit Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH. Für den medizinisch-wissenschaftlichen Charakter der Publikation sind die Autoren verantwortlich.

Danksagung

Wir danken folgenden teilnehmenden Zentren am Härtefallprogramm Apalutamid und Frau Dr. Anne-Kristin Schulze (v3 agentur) für die Unterstützung: Dirko Hercher, Urologisches Zentrum Refrath, Bergisch Gladbach Dr. med. Peter Bach, Marien Hospital Herne -Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Herne Dr. med. Thomas Beerboom, Facharzt für Urologie und Andrologie, Herborn Dr. med. Hanjo Belz, Bethanien Krankenhaus Chemnitz gGmbH, Chemnitz Prof. Dr. med. Carsten Ohlmann, Malteser Krankenhaus Bonn/Rhein-Sieg, Bonn Priv.-Doz. Dr. med. Maria De-Santis, Charité Berlin, Berlin Dr. med. Susan Feyerabend, Studienpraxis Urologie, Nürtlingen Dr. med. Serkan Filiz, Dres. Filiz/von Kügelgen, Wedel Priv.-Doz. Dr. med. Peter-Juergen Goebell, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen Dr. med. Mircea Grindei-Nevrincean, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig Dr. med. Johannes Linxweiler, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar Dr. med. Kiriaki Hiller, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim Dr. med. Hendrik Borgmann, Universitätsmedizin Mainz,

Mainz Dr. med. Andreas Janitzky, Universitätsklinik Magdeburg, Magdeburg Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Ellinger, Universitätsklinikum Bonn, Bonn Dr. med. Katharina König, Urologische Gemeinschaftspraxis, Recklinghausen Prof. Dr. med. David Pfister, Universitätsklinikum Köln, Köln Dr. med. Jens Uwe Krieger, Chemnitz Dr. med. Stefan Mohr, Praxis Dres. Mohr/Hellmuth, Ilmenau Dr. Bastian Müller, Praxis am Wilhelmsplatz, Stuttgart Dr. med. Andrej Panic, Universitätsklinikum Essen, Essen Dr. med. Silke Pietsch, Sana Klinikum Hof GmbH, Hof Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Schnöller, Praxis für Urologie, Mindelheim Dr. med. Matthias Schulze, Praxis Dr. Schulze, Markkleeberg Dr. med. Petra Strölin, Martini-Klinik am UKE GmbH, Hamburg Dr. med. Gregor Voss, Fachärzteezentrum am Krankenhaus Nordwest, Frankfurt a.M. Dr. med. Alexandru Vranceanu, St. Vincenz Krankenhaus, Datteln Dr. Christian Winter, Urologie Neandertal, Erkrath Marcel Zölkau, Praxis M. Zöllkau, Frankfurt a. M.

Interessenkonflikt

Dr. Eva Hellmis: Beratertätigkeiten für Janssen-Cilag, Takeda, Eisai, Apogepha, Jenapharm, Bayer-Vital, Ipsen, MSD, BMS, Sanofi-Genzyme, Pfizer, Astra Zeneca, Astellas; Referentenhonorare von Janssen-Cilag, Takeda, Eisai, Apogepha, Jenapharm, Bayer-Vital, Ipsen, MSD, BMS, Sanofi-Genzyme, Pfizer, Astra Zeneca, Astellas; Hexal; Studienhonorare im Rahmen von durchgeführten klinischen Studien an das Urologicum Duisburg; Prof. Christian Schwentner: Forschungsunterstützung von Astellas, Johnson & Johnson, Numares, Sanofi, Roche, Novartis; Beratertätigkeit für Intuitive Surgical, Astellas, Janssen, Sanofi, Roche, BMS, Johnson & Johnson, EUSA, MSD; Aktien von Abbot; Dr. Philipp Mandel: Beratertätigkeit für Sanofi, Bayer, Janssen; Vortragshonorare von Bayer, Sanofi, Astellas, Janssen, Ipsen; Dr. Severine Banek: Vortragshonorare von Pfizer; Dr. Jochen Gleißner: Forschungsunterstützung von Janssen; Prof. Martin Bögemann: Forschungsunterstützung von Janssen, Astellas, Bayer, Amgen, Novartis, Sanofi, Eusapharm, Pfizer, BMS, MSD, Merck, Eisai, Nektar Therapeutics, AstraZeneca, BioClin Therapeutics, Incyte, Exelexis; Beratertätigkeit für Janssen, Astellas, Bayer, Amgen, Novartis, Sanofi, Pfizer, BMS, MSD, Merck, Eisai, AstraZeneca, Exelexis, ABX; Vortragshonorare von Janssen, Astellas, Bayer, Amgen, Novartis, Sanofi, Eusapharm, Pfizer, BMS, MSD, Eisai, AstraZeneca

Referenzen

- [1] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2019: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2019-1.pdf>
- [2] Scher HI, Solo K, Valant J et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One* 2015; 10: doi: 10.1371/journal.pone.0139440
- [3] Liede A, Arellano J, Hechmati G et al. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2013; 31: e16052–e16052 doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052
- [4] Smith MR, Kabbavar F, Saad F et al. Natural History of Rising Serum Prostate-Specific Antigen in Men With Castrate Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918–2925 doi: 10.1200/jco.2005.01.529

- [5] Smith MR, Saad F, Coleman R et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 39–46 doi: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9
- [6] Smith MR, Saad F, Oudard S et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3800–3806 doi: 10.1200/JCO.2012.44.6716
- [7] Metwalli AR, Rosner IL, Cullen J et al. Elevated alkaline phosphatase velocity strongly predicts overall survival and the risk of bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. *Urol Oncol* 2014; 32: 761–768 doi: 10.1016/j.urolonc.2014.03.024
- [8] Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408–1418 doi: 10.1056/NEJMoa1715546
- [9] Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465–2474 doi: 10.1056/NEJMoa1800536
- [10] Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1235–1246 doi: 10.1056/NEJMoa1815671
- [11] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL.<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
- [12] Fachinformation Erleada, Stand Januar 2020.
- [13] Fachinformation Xtandi, Stand Oktober 2018.
- [14] Fachinformation Nubeqa, Stand März 2020.
- [15] Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Updated analysis of progression-free survival with first subsequent therapy (PFS2) and safety in the SPARTAN study of apalutamide (APA) in patients (pts) with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 144–144 doi: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.144
- [16] Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. 843O Apalutamide (APA) and overall survival (OS) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Updated results from the phase III SPARTAN study. *Ann Oncol* 2019; 30: doi: 10.1093/annonc/mdz248
- [17] Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020; 38: 5516–5516 doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5516
- [18] Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2020: doi: 10.1016/j.euro.2020.08.011
- [19] Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2019: doi: 10.1093/annonc/mdz397
- [20] Small EJ, Lee JY, Lopez-Gitlitz A et al. PD10-11 PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) OUTCOMES IN PATIENTS (PTS) WITH NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (NMCRPC) TREATED WITH APALUTAMIDE (APA): RESULTS FROM PHASE 3 SPARTAN STUDY. *J Urol* 2018; 199: e232–e232 doi: 10.1016/j.juro.2018.02.621
- [21] Saad F, Cella D, Basch E et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1404–1416 doi: 10.1016/S1470-2045(18)30456-X
- [22] Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V zu Apalutamid, Beginn des Verfahrens 1.2.2019.

- [23] Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung - AMHV). Vom 14. Juli 2010. Bundesgesetzblatt; 2010; 37: 935
- [24] Payne HA, Bulbul M, Hatzimouratidis K et al. 630P Apalutamide for non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC): A comparison of real-life experience from an international named patient program (NPP) vs the prior phase III clinical study. *Ann Oncol* 2020; 31: S520 doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.889>
- [25] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB et al. French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Prostate cancer. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2018; 28: S79-s130 doi: 10.1016/j.purol.2018.08.011
- [26] Cookson MS, Roth BJ, Dahm P et al. CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: AUA GUIDELINE. <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-guideline>
- [27] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®-Prostate Cancer, Version 2.2019).
- [28] Smith MR, Thomas S, Chowdhury S et al. Abstract 2605: Androgen receptor (AR) anomalies and efficacy of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the phase 3 SPARTAN study. *Cancer Research* 2018; 78: 2605-2605 doi: 10.1158/1538-7445.am2018-2605
- [29] Fendler WP, Weber M, Iravani A et al. PSMA-PET RESULTS IN A NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER SPARTAN-LIKE POPULATION THAT IS NEGATIVE BY CONVENTIONAL IMAGING. 19th Annual Meeting of the Society of Urologic Oncology, November 28 - 30, 2018. Poster #202. Program Book & Abstracts;
- [30] Fendler WP, Weber M, Iravani A et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron-Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-1050

