

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Apalutamid (Erleada<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 4 A**

*Erleada<sup>®</sup> zur Behandlung erwachsener Männer mit  
metastasiertem, hormonsensitivem  
Prostatakarzinom (mHSPC)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>20</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>34</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>39</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	40
4.1.1 Fragestellung .....	40
4.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien .....	40
4.1.3 Bewertung der Aussagekraft .....	42
4.1.4 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen .....	46
4.1.4.1 Mortalität .....	48
4.1.4.1.1 Gesamtüberleben .....	48
4.1.4.1.2 Radiographisches progressionsfreies Überleben .....	49
4.1.4.2 Morbidität .....	50
4.1.4.2.1 Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis .....	50
4.1.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P und EORTC-QLQ-C30 .....	50
4.1.4.4 Verträglichkeit .....	51
4.1.4.4.1 Jegliche UE .....	51
4.1.4.4.2 Schwerwiegende UE .....	52
4.1.4.4.3 Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	52
4.1.4.1 Gesamtschau .....	54
4.2 Methodik .....	57
4.2.1 Fragestellung .....	57
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	59
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	63
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	63
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	63
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	64
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	65
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	66
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	68
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	68
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	69
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	70
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung .....	71
4.2.5.2.2.1 Endpunkte .....	71
4.2.5.2.2.2 Darstellung der Endpunkte im Dossier .....	88
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik .....	92
4.2.5.2.4 Analyisierte Patientengruppen der TITAN Studie .....	93
4.2.5.2.5 Analyisierte Patientengruppen der STAMPEDE Studie .....	93
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	94

4.2.5.4	Sensitivitätsanalysen .....	96
4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	97
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche .....	100
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	105
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	105
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	106
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	109
4.3.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	111
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	123
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	124
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT .....	126
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben (OS) .....	126
4.3.1.3.1.2	Mortalität – Radiographisches Progressions-freies Überleben (rPFS).....	131
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie .....	137
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch.....	141
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis.....	145
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression .....	149
4.3.1.3.1.7	Morbidität – zweites Progressions-freies Überleben (PFS2) .....	153
4.3.1.3.1.8	Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression .	157
4.3.1.3.1.9	Morbidität – EQ-5D – Visuelle Analogskala (VAS).....	161
4.3.1.3.1.10	Morbidität – Schmerz gemäß BPI-SF .....	169
4.3.1.3.1.11	Morbidität – Fatigue gemäß BFI .....	185
4.3.1.3.1.12	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	197
4.3.1.3.1.13	Verträglichkeit .....	215
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	280
4.3.1.3.2.1	Subgruppenauswertung Mortalität .....	282
4.3.1.3.2.2	Subgruppenauswertung Morbidität .....	288
4.3.1.3.2.3	Subgruppenauswertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	366
4.3.1.3.2.4	Subgruppenauswertung Verträglichkeit .....	397
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	439
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	444
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	444
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	444
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers– Studien für indirekte Vergleiche .....	445
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	445

4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	448
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche .....	449
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	450
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	450
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	478
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	481
4.3.2.1.3.1	Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT .....	482
4.3.2.1.3.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	488
4.3.2.1.3.3	Morbidität – Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis – indirekte Vergleiche aus RCT.....	496
4.3.2.1.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P, EORTC-QLQ-C30, PR25 – indirekte Vergleiche aus RCT .....	501
4.3.2.1.3.5	Verträglichkeit - indirekte Vergleiche aus RCT .....	512
4.3.2.1.3.6	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	622
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	632
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	632
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	632
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	633
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	633
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	634
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	635
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	635
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	635
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	635
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	635
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	636
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	636
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	637
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	637
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	641
4.4.2.1	Mortalität .....	643
4.4.2.1.1	Gesamtüberleben.....	644
4.4.2.1.2	Radiographisches progressionsfreies Überleben.....	644
4.4.2.2	Morbidität .....	645
4.4.2.2.1	Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis .....	646
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P und EORTC-QLQ-C30.....	646
4.4.2.4	Verträglichkeit .....	646
4.4.2.4.1	Jegliche UE .....	647
4.4.2.4.2	Schwerwiegende UE .....	647
4.4.2.4.3	Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	648
4.4.2.5	Gesamtschau .....	649

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	651
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	652
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	652
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	652
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	652
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	653
4.5.4.1	Methodik der Surrogatvalidierung.....	654
4.5.4.1.1	Fragestellung .....	654
4.5.4.1.2	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	654
4.5.4.1.3	Informationsbeschaffung.....	657
4.5.4.1.4	Statistische Methodik .....	658
4.5.4.2	Ergebnisse der Surrogatvalidierung.....	660
4.5.4.2.1	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	660
4.5.4.2.2	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	661
4.5.4.2.3	Resultierender Studienpool: RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten .....	668
4.5.4.2.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien – RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten .....	669
4.5.4.2.5	Übersicht der Studienergebnisse .....	680
4.5.4.2.6	Verzerrungspotential auf Studienebene .....	682
4.5.4.2.7	Ergebnisse der statistischen Analysen .....	684
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	691
4.7	Referenzliste.....	693
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>709</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>724</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>733</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>740</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>883</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>1033</b>
<b>Anhang 4-G : Appendix.....</b>		<b>1158</b>
	Detailtabellen der Subgruppen der Endpunkte mit übergeordnet statistisch signifikantem Ergebnis .....	1158
	Kaplan-Meier-Kurven .....	1304
	TITAN Studie .....	1304
	STAMPEDE - Arm A versus Arm C .....	1315
	Meta-Analysen – Forest Plots STAMPEDE, CHARTED und GETUG .....	1324

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für nutzenbewertungsrelevante Studien .....	40
Tabelle 4-2: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf dem indirekten Vergleich zwischen der Studie TITAN und den Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG.....	47
Tabelle 4-3: Ergebnisse auf Endpunktebene der Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE .....	48
Tabelle 4-4: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG.....	54
Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE .....	55
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für nutzenbewertungsrelevante Studien .....	61
Tabelle 4-7: Tabelle zur Darstellung der Endpunkte im Dossier.....	88
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-17: Operationalisierung von OS.....	127
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-20: Operationalisierung von rPFS.....	131

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für radiographisches Progressions-freies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-22: Ergebnisse für radiographisches Progressions-freies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-23: Operationalisierung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie .....	137
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-26: Operationalisierung der Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch .....	141
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-29: Operationalisierung der Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis.....	145
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-32: Operationalisierung der Zeit bis zur PSA-Progression.....	149
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur PSA-Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	149
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur PSA-Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	151
Tabelle 4-35: Operationalisierung von PFS2 .....	153
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das zweite Progressions-freie Überleben (PFS2) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-37: Ergebnisse für das zweite Progressions-freie Überleben (PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-38: Operationalisierung der Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression..	157
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-41: Operationalisierung von EQ-5D-VAS.....	161
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-5D-5L (VAS) nach Erhebungszeitpunkt.....	163

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-45: Operationalisierung vom Schmerz gemäß BPI-SF.....	169
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Rücklaufquote des BPI-SF nach Erhebungszeitpunkt .....	172
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Schmerz gemäß BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Fatigue gemäß BFI.....	185
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue gemäß BFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Rücklaufquote des BFI nach Erhebungszeitpunkt .....	188
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Fatigue gemäß BFI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-53: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P .....	197
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	198
Tabelle 4-55: Ergebnisse zur Rücklaufquote des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt.....	200
Tabelle 4-56: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Verträglichkeit .....	215
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	217
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Hauptkategorien zur Verträglichkeit aus TITAN .....	220
Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Jegliche UE mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ , zusätzlich alle Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ , zusätzlich für alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246
Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Schwerwiegenden UE mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ , zusätzlich für alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-63: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	257
Tabelle 4-64: Ergebnisse zu Hautauschlag, UE von speziellem Interesse aus TITAN (basierend auf Jegliche UE) .....	261



Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Stürze, UE von speziellem Interesse aus TITAN (basierend auf Jegliche UE).....	266
Tabelle 4-66: Ergebnisse zu Frakturen, UE von speziellem Interesse aus TITAN.....	267
Tabelle 4-67: Ergebnisse zu Hypothyreose, UE von speziellem Interesse aus TITAN (basierend auf Jegliche UE) .....	272
Tabelle 4-68: Ergebnisse zu Krampfanfälle, UE von speziellem Interesse aus TITAN (basierend auf Jegliche UE) .....	274
Tabelle 4-69: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Hautausschlag .....	275
Tabelle 4-70: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Stürze .....	276
Tabelle 4-71: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Frakturen .....	277
Tabelle 4-72: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Hypothyreose .....	278
Tabelle 4-73: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Krampfanfälle .....	279
Tabelle 4-74: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Mortalität und rPFS .....	282
Tabelle 4-75: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Gesamtüberleben aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	283
Tabelle 4-76: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für rPFS aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	286
Tabelle 4-77: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und den Endpunkten Zeit bis zum chronischen Opioid Gebrauch, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Zweites progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression, Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis, Zeit bis zur PSA-Progression.....	288
Tabelle 4-78: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt EQ-5D VAS .....	289
Tabelle 4-79: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Schmerzen gemäß BPI (Stärkster Schmerz; Item 3) .....	290
Tabelle 4-80: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Schmerzen gemäß BPI (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6).....	293
Tabelle 4-81: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Schmerzen gemäß BPI (Schmerzbeeinträchtigung; Item 9a-9g).....	295
Tabelle 4-82: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Fatigue gemäß BFI (Stärkster Fatigue; Item 3) .....	297

Tabelle 4-83: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Fatigue gemäß BFI (Fatigue Beeinträchtigung; Item 4a-4f) .....	299
Tabelle 4-84: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	301
Tabelle 4-85: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
Tabelle 4-86: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für PFS2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	306
Tabelle 4-87: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Zeit bis zur PSA-Progression aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	308
Tabelle 4-88: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für EQ-5D VAS – MCID 7 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-89: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für EQ-5D VAS – MCID 10 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	318
Tabelle 4-90: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Stärkster Schmerz; Item 3) – MCID 1 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	323
Tabelle 4-91: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Stärkster Schmerz; Item 3) – MCID 2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	329
Tabelle 4-92: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Stärkster Schmerz; Item 3) – MCID 3 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	331
Tabelle 4-93: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Stärkster Schmerz; Item 3) – MCID 4 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	333
Tabelle 4-94: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6) – MCID 1 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	337
Tabelle 4-95: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6) – MCID 2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	340
Tabelle 4-96: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6) – MCID 3 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	344
Tabelle 4-97: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6) – MCID 4 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	346
Tabelle 4-98: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung; Item 9a-9g) – MCID 1 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	349

Tabelle 4-99: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung; Item 9a-9g) – MCID 2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	353
Tabelle 4-100: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Fatigue gemäß BFI (Stärkste Fatigue; Item 3) – MCID 2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	356
Tabelle 4-101: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Fatigue gemäß BFI (Stärkste Fatigue; Item 3) – MCID 3 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	362
Tabelle 4-102: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Fatigue gemäß BFI (Fatigue Beeinträchtigung; Item 4a-4f) – MCID 1,5 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	364
Tabelle 4-103: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und dem Endpunkt FACT-P (PWB, SFWB, EWB, FWB, PCS; MCID 3) .....	366
Tabelle 4-104: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und dem Endpunkt FACT-P (TOI; MCID 5, 6, 9 und PRS; MCID 2, 3) .....	367
Tabelle 4-105: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und dem Endpunkt FACT-P (Total Score; MCID 10 und FACT-G; MCID 5, 7, 9) .....	369
Tabelle 4-106: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskalen PWB, SFWB, EWB, FWB, PCS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 3) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	370
Tabelle 4-107: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskala TOI (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 5, 6 und 9) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	379
Tabelle 4-108: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskala PRS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 2 und 3) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	388
Tabelle 4-109: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskala FACT-P Total (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 10) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	393
Tabelle 4-110: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskala FACT-G (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 5, 7 und 9) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	395
Tabelle 4-111: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Verträglichkeit und den Hauptkategorien der Verträglichkeit .....	397

Tabelle 4-112: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus TITAN .....	398
Tabelle 4-113: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Schwerwiegende UE aus TITAN .....	401
Tabelle 4-114: Tabelle Subgruppen – Jegliche UE auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm – Tabelle 1 .....	403
Tabelle 4-115: Tabelle Subgruppen – Jegliche UE auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm – Tabelle 2 .....	405
Tabelle 4-116: Tabelle Subgruppen – Jegliche UE auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm – Tabelle 3 .....	407
Tabelle 4-117: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE PT Pruitus aus TITAN .....	408
Tabelle 4-118: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE SOC Untersuchungen aus TITAN .....	411
Tabelle 4-119: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE PT Gewicht aus TITAN .....	413
Tabelle 4-120: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht aus TITAN .....	415
Tabelle 4-121: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE PT Anämie aus TITAN .....	419
Tabelle 4-122: Tabelle Subgruppen – Schwere UE (CTCAE $\geq 3$ ) auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm .....	421
Tabelle 4-123: Tabelle Subgruppen – Schwerwiegende UE auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm .....	423
Tabelle 4-124: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Schwerwiegende UE SOC Herzerkrankungen aus TITAN .....	424
Tabelle 4-125: Tabelle Subgruppen – UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm .....	426
Tabelle 4-126: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Hautausschlag über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	428
Tabelle 4-127: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Hautausschlag – Jegliche UE aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	430
Tabelle 4-128: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Frakturen über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	432
Tabelle 4-129: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Stürze über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	433

Tabelle 4-130: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Stürze – Jegliche UE aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	434
Tabelle 4-131: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Krampfanfälle über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	436
Tabelle 4-132: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Hypothyreose über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	437
Tabelle 4-133: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche .....	445
Tabelle 4-134: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche .....	445
Tabelle 4-135: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche .....	448
Tabelle 4-136: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	449
Tabelle 4-137: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche .....	451
Tabelle 4-138: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche .....	455
Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulation in TITAN – RCT für indirekte Vergleiche .....	458
Tabelle 4-140: Charakterisierung der Studienpopulation in STAMPEDE – Arm A vs. Arm C (Vergleich Docetaxel + ADT vs. ADT) – RCT für indirekte Vergleiche.....	462
Tabelle 4-141: Charakterisierung der Studienpopulation in GETUG – RCT für indirekte Vergleiche .....	464
Tabelle 4-142: Charakterisierung der Studienpopulation in CHAARTED – RCT für indirekte Vergleiche .....	466
Tabelle 4-143: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	478
Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	481
Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	482
Tabelle 4-146: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben (OS)</i> .....	483
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> in RCT für indirekte Vergleiche .....	483
Tabelle 4-148: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus RCT für indirekte Vergleiche ....	484
Tabelle 4-149: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus RCT .	486
Tabelle 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden...	488

Tabelle 4-151: Operationalisierung von den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> .....	489
Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> in RCT für indirekte Vergleiche .....	490
Tabelle 4-153: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	491
Tabelle 4-154: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> aus RCT .....	494
Tabelle 4-155: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für <i>Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis</i> in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	496
Tabelle 4-156: Operationalisierung von dem Endpunkt <i>Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis</i> .....	497
Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis</i> in RCT für indirekte Vergleiche .....	497
Tabelle 4-158: Ergebnisse für <i>Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	498
Tabelle 4-159: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für <i>Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis</i> aus RCT .....	499
Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für <i>FACT-P, EORTC-QLQ-C30, PR25</i> in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ...	501
Tabelle 4-161: Operationalisierung von <i>FACT-P, EORTC-QLQ-C30, PR25</i> .....	502
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>FACT-P, EORTC-QLQ-C30, PR25</i> in RCT für indirekte Vergleiche .....	503
Tabelle 4-163: Ergebnisse für <i>FACT-P, EORTC-QLQ-C30, PR25</i> aus RCT im indirekten Vergleich .....	504
Tabelle 4-164: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30</i> aus GETUG - RCT im indirekten Vergleich .....	507
Tabelle 4-165: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</i> aus RCT .....	511
Tabelle 4-166: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	512
Tabelle 4-167: Operationalisierung von <i>Verträglichkeit</i> .....	513
Tabelle 4-168: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Verträglichkeit</i> in RCT für indirekte Vergleiche .....	519
Tabelle 4-169: Ergebnisse für <i>Hauptkategorien zur Verträglichkeit</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	521
Tabelle 4-170: Ergebnisse für <i>Verträglichkeit - Jegliche UE</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	528
Tabelle 4-171: Ergebnisse zur <i>Verträglichkeit</i> in den ersten 6 Monaten der Behandlung aus der RCT GETUG für indirekte Vergleiche .....	562

Tabelle 4-172: Ergebnisse für <i>Verträglichkeit - Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	568
Tabelle 4-173: Ergebnisse zu <i>Schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> aus der RCT CHARTED für indirekte Vergleiche.....	578
Tabelle 4-174: Ergebnisse für <i>Verträglichkeit - Schwerwiegende UE, SOC/PT</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	584
Tabelle 4-175: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für <i>Hauptkategorien zur Verträglichkeit</i> aus RCT.....	592
Tabelle 4-176: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für <i>Jegliche UE, SOC/PT</i> aus RCT ...	598
Tabelle 4-177: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für <i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC/PT</i> aus RCT .....	614
Tabelle 4-178: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für <i>Schwerwiegende UE, SOC/PT</i> aus RCT.....	620
Tabelle 4-179: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Mortalität und die Endpunkte <i>Gesamtüberleben</i> und <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	623
Tabelle 4-180: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben</i> als Subgruppenauswertung <i>Nur Knochenmetastasen zur Baseline</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	623
Tabelle 4-181: Subgruppenauswertung <i>Low-Volume Disease oder High-Volume Disease</i> für <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	624
Tabelle 4-182: Ergebnisse der indirekten Vergleiche als Subgruppenauswertung <i>Nur Knochenmetastasen zur Baseline</i> für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus RCT .....	625
Tabelle 4-183: Ergebnisse der indirekten Vergleiche als Subgruppenauswertung <i>Low-Volume Disease oder High-Volume Disease</i> für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus RCT.....	626
Tabelle 4-184: Ergebnisse für <i>Progressionsfreies Überleben</i> als Subgruppenauswertung <i>Nur Knochenmetastasen zur Baseline</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	626
Tabelle 4-185: Subgruppenauswertung <i>Low-Volume Disease oder High-Volume Disease</i> für <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	627
Tabelle 4-186: Ergebnisse der indirekten Vergleiche als Subgruppenauswertung <i>Nur Knochenmetastasen zur Baseline</i> für <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus RCT .....	628
Tabelle 4-187: Ergebnisse der indirekten Vergleiche als Subgruppenauswertung <i>Low-Volume Disease oder High-Volume Disease</i> für <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus RCT....	628
Tabelle 4-188: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und den Endpunkt <i>Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	629
Tabelle 4-189: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie <i>Verträglichkeit</i> und die Endpunkte <i>Jegliche UE, Schwere UE, Schwerwiegende UE</i> und <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	631
Tabelle 4-190: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	633

Tabelle 4-191: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	633
Tabelle 4-192: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	634
Tabelle 4-193: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	636
Tabelle 4-194: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf dem indirekten Vergleich zwischen der Studie TITAN und den Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG.....	642
Tabelle 4-195: Ergebnisse auf Endpunktebene der Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE .....	643
Tabelle 196: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG.....	649
Tabelle 197: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE .....	650
Tabelle 4-198: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	651
Tabelle 4-199: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS .....	655
Tabelle 4-200: Übersicht der durchgeführten Analysen .....	659
Tabelle 4-201: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCTs zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS .....	662
Tabelle 4-202: Studienpool – RCTs zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS.....	668
Tabelle 4-203: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS .....	670
Tabelle 4-204: Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten OS und rPFS.....	680
Tabelle 4-205: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS.....	682
Tabelle 4-206: Ergebnisse der Metaregressionen inkl. Sensitivitätsanalysen (gesamter Studienpool) .....	686
Tabelle 4-207: Ergebnisse der Metaregressionen inkl. Sensitivitätsanalysen (reduzierter Studienpool) .....	688
Tabelle 4-208: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (Indirekter Vergleich Apalutamid) .....	734
Tabelle 4-209: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (Indirekter Vergleich zVT Docetaxel).....	735
Tabelle 4-210: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossenen Studien (Indirekter Vergleich Apalutamid).....	749
Tabelle 4-211: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Indirekter Vergleich Docetaxel) .....	759
Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TITAN .....	883



Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AFFIRM, NCT00974311, Scher et al. 2012 .....	897
Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BAY88-8223/16507, NCT02023697, Sternberg et al. 2020.....	907
Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARD, NCT02485691, de Wit et al. 2019 .....	915
Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMET-2, NCT01522443, Basch et al. 2019 .....	922
Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COU-AA-301, NCT00638690, Fizazi et al. 2012 .....	929
Tabelle 4-218 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COU-AA-302, NCT00887198, Rathkopf et al. 2014 .....	937
Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELM-PC 4, NCT01193244, Saad et al. 2015 .....	947
Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELM PC-5, NCT01193257, Fizazi et al. 2015 .....	955
Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ERA 223, NCT02043678, Smith et al. 2019.....	961
Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GETUG AFU 15 NCT00104715, Gravis et al. 2013 .....	968
Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LATITUDE, NCT01715285, Fizazi et al. 2017 .....	975
Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STAMPEDE, NCT00268476.....	996
Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT00385827, Fizazi et al. 2012 .....	1006
Tabelle 4-226 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT00676650, Michaelson et al. 2014 .....	1011
Tabelle 4-227 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT01234311, Sternberg et al. 2016.....	1017
Tabelle 4-228 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT01972217, Clarke et al. 2018 .....	1023
Tabelle 4-229 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TITAN (Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen; JNJ-56021927) .....	1034
Tabelle 4-230 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie AFFIRM, NCT00974311 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1063
Tabelle 4-231 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie BAY88-8223/16507, NCT02023697 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1068

Tabelle 4-232 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CARD, NCT02485691 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1073
Tabelle 4-233 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie COMET-2, NCT01522443 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1078
Tabelle 4-234 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie COU-AA-301, NCT00638690 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1083
Tabelle 4-235 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie COU-AA-302, NCT00887198 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1088
Tabelle 4-236 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ELM-PC 4, NCT01193244 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1093
Tabelle 4-237 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ELM PC-5, NCT01193257 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1098
Tabelle 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ERA 223, NCT02043678 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1103
Tabelle 4-239 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie GETUG AFU 15 NCT00104715 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten und Studien für die Indirekten Vergleiche) .....	1108
Tabelle 4-240 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie LATITUDE, NCT01715285 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1113
Tabelle 4-241 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie STAMPEDE, NCT00268476 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten und Studien für indirekte Vergleiche) .....	1124
Tabelle 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NCT00385827 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1132
Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NCT00676650 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1137
Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NCT01234311 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1142
Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NCT01972217 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	1147
Tabelle 4-246 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CHARTED (Studien für die Indirekte Vergleiche) .....	1152
Tabelle 4-247 (Anhang): Mortalität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes OS ..	1158
Tabelle 4-248 (Anhang): Mortalität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes PFS	1162

Tabelle 4-249 (Anhang): Mortalität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes rPFS	1166
Tabelle 4-250 (Anhang): Morbidität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes PFS2	1169
Tabelle 4-251 (Anhang): Morbidität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Zeit bis zur PSA-Progression	1173
Tabelle 4-252 (Anhang): Morbidität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes BPI – Stärkster Schmerz – Verbesserung – MCID 2	1177
Tabelle 4-253 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE	1181
Tabelle 4-254 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Schwerwiegende UE	1185
Tabelle 4-255 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	1189
Tabelle 4-256 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	1193
Tabelle 4-257 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE PT Pruitus	1197
Tabelle 4-258 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE SOC Untersuchungen	1201
Tabelle 4-259 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE PT Gewicht erhöht	1205
Tabelle 4-260 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht	1209
Tabelle 4-261 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE PT Anämie	1213
Tabelle 4-262 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Schwerwiegende UE SOC Herzerkrankungen	1217
Tabelle 4-263 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1221
Tabelle 4-264 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hautausschlag Jegliche UE	1225
Tabelle 4-265 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hautausschlag Schwerwiegende UE	1229
Tabelle 4-266 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hautausschlag UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	1233
Tabelle 4-267 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hautausschlag Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	1237
Tabelle 4-268 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Frakturen Jegliche UE	1241

Tabelle 4-269 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Frakturen Schwerwiegende UE .....	1245
Tabelle 4-270 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Frakturen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen .....	1249
Tabelle 4-271 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Frakturen Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	1253
Tabelle 4-272 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Stürze Jegliche UE.....	1257
Tabelle 4-273 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Stürze Schwerwiegende UE .....	1261
Tabelle 4-274 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Stürze UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen .....	1264
Tabelle 4-275 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Stürze Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	1268
Tabelle 4-276 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Krampfanfall Jegliche UE .....	1272
Tabelle 4-277 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Krampfanfall Schwerwiegende UE .....	1276
Tabelle 4-278 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Krampfanfall UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen .....	1280
Tabelle 4-279 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Krampfanfall Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	1283
Tabelle 4-280 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hypothyreose Jegliche UE .....	1287
Tabelle 4-281 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hypothyreose Schwerwiegende UE .....	1291
Tabelle 4-282 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hypothyreose UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen .....	1295
Tabelle 4-283 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hypothyreose Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	1299

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve des OS aus TITAN.....	130
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve des rPFS aus TITAN.....	136
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus TITAN.....	140
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch aus TITAN.....	144
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis aus TITAN.....	148
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur PSA-Progression aus TITAN.....	152
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve des zweiten Progressions-freien Überlebens (PFS2) aus TITAN.....	156
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression aus TITAN.....	160
Abbildung 10: EQ-5D VAS – MCID 7, Verschlechterung .....	168
Abbildung 11: EQ-5D VAS – MCID 10, Verschlechterung .....	168
Abbildung 12: EQ-5D VAS – MCID 7, Verbesserung.....	168
Abbildung 13: EQ-5D VAS – MCID 10, Verbesserung.....	168
Abbildung 14: BPI 3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 1.....	179
Abbildung 15: BPI 3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 2.....	179
Abbildung 16: BPI 3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 3.....	179
Abbildung 17: BPI 3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 4.....	179
Abbildung 18: BPI 3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 1.....	180
Abbildung 19: BPI 3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 2.....	180
Abbildung 20: BPI 3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 3.....	180
Abbildung 21: BPI 3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 4.....	180
Abbildung 22: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 1 .....	181
Abbildung 23: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 2 .....	181
Abbildung 24: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 3 .....	181
Abbildung 25: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 4 .....	181
Abbildung 26: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 1 .....	182
Abbildung 27: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 2 .....	182
Abbildung 28: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 3 .....	182
Abbildung 29: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 4 .....	182

Abbildung 30: BPI 9a-9g – Verschlechterung, MCID 1.....	183
Abbildung 31: BPI 9a-9g – Verschlechterung, MCID 2.....	183
Abbildung 32: BPI 9a-9g – Verschlechterung, MCID 3.....	183
Abbildung 33: BPI 9a-9g – Verschlechterung, MCID 4.....	183
Abbildung 34: BPI 9a-9g – Verbesserung, MCID 1.....	184
Abbildung 35: BPI 9a-9g – Verbesserung, MCID 2.....	184
Abbildung 36: BPI 9a-9g – Verbesserung, MCID 3.....	184
Abbildung 37: BPI 9a-9g – Verbesserung, MCID 4.....	184
Abbildung 38: BFI3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 2.....	194
Abbildung 39: BFI3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 6.....	194
Abbildung 40: BFI3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 3.....	194
Abbildung 41: BFI3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID2.....	194
Abbildung 42: BFI3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 6.....	195
Abbildung 43: BFI3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 3.....	195
Abbildung 44: BFI 4a-4f – Verschlechterung, MCID 1,5.....	195
Abbildung 45: BFI 4a-4f – Verschlechterung, MCID 3.....	195
Abbildung 46: BFI 4a-4f – Verschlechterung, MCID 6.....	196
Abbildung 47: BFI 4a-4f – Verbesserung, MCID 1,5).....	196
Abbildung 48: BFI 4a-4f – Verbesserung, MCID 3.....	196
Abbildung 49: BFI 4a-4f – Verbesserung, MCID 6.....	196
Abbildung 50: FACT-P (PWB; MCID 3) – Verbesserung.....	208
Abbildung 51: FACT-P (PWB; MCID 3) – Verschlechterung.....	208
Abbildung 52: FACT-P (SFWB; MCID 3) – Verbesserung.....	208
Abbildung 53: FACT-P (SFWB; MCID 3) – Verschlechterung.....	208
Abbildung 54: FACT-P (EWB; MCID 3) – Verbesserung.....	209
Abbildung 55: FACT-P (EWB; MCID 3) – Verschlechterung.....	209
Abbildung 56: FACT-P (FWB; MCID 3) – Verbesserung.....	209
Abbildung 57: FACT-P (FWB; MCID 3) – Verschlechterung.....	209
Abbildung 58: FACT-P (PCS; MCID 3) – Verbesserung.....	210
Abbildung 59: FACT-P (PCS; MCID 3) – Verschlechterung.....	210
Abbildung 60: FACT-P (PRS; MCID 2) – Verbesserung.....	210
Abbildung 61: FACT-P (PRS; MCID 3) – Verbesserung.....	210
Abbildung 62: FACT-P (PCS; MCID 2) – Verschlechterung.....	211
Abbildung 63: FACT-P (PRS; MCID 3) – Verschlechterung.....	211
Abbildung 64: FACT-P (TOI; MCID 5) – Verbesserung.....	211
Abbildung 65: FACT-P (TOI; MCID 6) – Verbesserung.....	211

Abbildung 66: FACT-P (TOI; MCID 9) – Verbesserung .....	212
Abbildung 67: FACT-P (TOI; MCID 5) – Verschlechterung.....	212
Abbildung 68: FACT-P (TOI; MCID 6) – Verschlechterung.....	212
Abbildung 69: FACT-P (TOI; MCID 9) – Verschlechterung.....	212
Abbildung 70: FACT-P (Total; MCID 10) – Verbesserung .....	213
Abbildung 71: FACT-P (Total; MCID 10) – Verschlechterung .....	213
Abbildung 72: FACT-P (FACT-G; MCID 5) – Verbesserung .....	213
Abbildung 73: FACT-P (FACT-G; MCID 7) – Verbesserung .....	213
Abbildung 74: FACT-P (FACT-G; MCID 9) – Verbesserung .....	214
Abbildung 75: FACT-P (FACT-G; MCID 5) – Verschlechterung .....	214
Abbildung 76: FACT-P (FACT-G; MCID 7) – Verschlechterung .....	214
Abbildung 77: FACT-P (FACT-G; MCID 9) – Verschlechterung .....	214
Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve der jeglichen UE .....	221
Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Knochenschmerzen .....	237
Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Myalgie.....	237
Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.....	237
Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Ausschlag .....	237
Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Pruritus .....	238
Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Ausschlag generalisiert.....	238
Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Ausschlag makulo-papulös.....	238
Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Alopezie.....	238
Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Erythem .....	239
Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Gefäßerkrankungen .....	239
Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Hitzewallung .....	239
Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Grippe .....	239
Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung .....	240
Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Hypercholesterinämie .....	240
Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Hyponatriämie .....	240
Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Untersuchungen.....	240
Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Gewicht erhöht .....	241
Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Alaninaminotransferase erhöht..	241
Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Aspartataminotransferase erhöht.....	241
Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Thyreotropin im Blut erhöht.....	241

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Geschmacksstörung.....	242
Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Schwindelgefühl.....	242
Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Epistaxis .....	242
Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Anämie .....	242
Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Hypothyreose.....	243
Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	244
Abbildung 105: KM: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.....	250
Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) PT Ausschlag generalisiert .....	250
Abbildung 107: KM: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen.....	250
Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) SOC Untersuchungen.....	250
Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht.....	251
Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve der <i>Schwerwiegenden UE</i> aus TITAN.....	252
Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve der Schwerwiegenden UE SOC Herzerkrankungen ..	255
Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen .....	256
Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.....	258
Abbildung 114: KM, OS – SG: Knochenläsionen $\leq 10$ .....	285
Abbildung 115: KM, OS – SG: Knochenläsionen $> 10$ .....	285
Abbildung 116: KM, OS – SG: Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja .....	285
Abbildung 117: KM, OS – SG: Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein .....	285
Abbildung 118: KM, radiographisches Progressionsfreies Überleben - SG: Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja.....	287
Abbildung 119: KM, radiographisches Progressionsfreies Überleben - SG: Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein .....	287
Abbildung 120: KM, Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch - SG: Baseline LDH- Wert über dem Normalwert.....	302
Abbildung 121: KM, Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch - SG: Baseline LDH- Wert unter oder gleich dem Normalwert.....	302
Abbildung 122: KM, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja .....	305
Abbildung 123: KM, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja .....	305



Abbildung 124: KM, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – SG: mHSPC High Volume.....	305
Abbildung 125: KM, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – SG: mHSPC Low Volume.....	305
Abbildung 126: KM, Zweites Progressionsfreies Überleben – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja.....	307
Abbildung 127: KM, Zweites Progressionsfreies Überleben – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein .....	307
Abbildung 128: KM, Zeit bis zur PSA-Progression – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja.....	311
Abbildung 129: KM, PSA-Progression – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein...	311
Abbildung 130: KM, PSA-Progression – SG Anzahl an Knochenläsionen $\leq 10$ .....	311
Abbildung 131: KM, PSA-Progression – SG Anzahl an Knochenläsionen $> 10$ .....	311
Abbildung 132: KM, PSA-Progression – SG Baseline LDH-Wert gleich oder unter dem Normalwert.....	312
Abbildung 133: KM, PSA-Progression – SG Baseline LDH-Wert über dem Normalwert...	312
Abbildung 134: KM, PSA-Progression – mHSPC Low Volume .....	312
Abbildung 135: KM, PSA-Progression – mHSPC High Volume.....	312
Abbildung 136: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG Anzahl an Knochenläsionen $\leq 10$ .....	316
Abbildung 137: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG Anzahl an Knochenläsionen $> 10$ .....	316
Abbildung 138: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG PSA-Wert gleich oder unter dem Median.....	316
Abbildung 139: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG PSA-Wert über dem Median.....	316
Abbildung 140: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG ALP-Wert gleich oder unter dem Normalwert .....	317
Abbildung 141: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG ALP-Wert über dem Normalwert.....	317
Abbildung 142: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume....	317
Abbildung 143: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG mHSPC High Volume ...	317
Abbildung 144: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG Anzahl an Knochenläsionen $\leq 10$ .....	321
Abbildung 145: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG Anzahl an Knochenläsionen $> 10$ .....	321
Abbildung 146: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG PSA-Wert gleich oder unter dem Median.....	321
Abbildung 147: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG PSA-Wert über dem Median.....	321

Abbildung 148: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG ALP-Wert unter oder gleich dem Normalwert.....	322
Abbildung 149: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG ALP-Wert über dem Normalwert.....	322
Abbildung 150: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verschlechterung – SG PSA-Wert unter oder gleich dem Median.....	322
Abbildung 151: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verschlechterung – SG PSA-Wert über dem Median.....	322
Abbildung 152: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Region Europa/Nordamerika.....	326
Abbildung 153: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Region Rest der Welt.....	326
Abbildung 154: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Baseline ECOG Performance Status 0.....	326
Abbildung 155: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Baseline ECOG Performance Status 1.....	326
Abbildung 156: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Knochenläsionen $\leq 10$ .....	327
Abbildung 157: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Knochenläsionen $> 10$ .....	327
Abbildung 158: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Baseline PSA-Wert unter dem Median.....	327
Abbildung 159: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Baseline PSA-Wert über dem Median.....	327
Abbildung 160: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: mHSPC Low Volume.....	328
Abbildung 161: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: mHSPC High Volume.....	328
Abbildung 162: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verschlechterung – SG: Baseline ALP unter dem Normalwert.....	328
Abbildung 163: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verschlechterung – SG: Baseline ALP über dem Normalwert.....	328
Abbildung 164: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG: Knochenläsionen $\leq 10$ .....	330
Abbildung 165: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG: Knochenläsionen $> 10$ .....	330
Abbildung 166: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 3, Verbesserung – SG: Baseline ECOG-Performance Status 0.....	332
Abbildung 167: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 3, Verbesserung – SG: Baseline ECOG-Performance Status 1.....	332

Abbildung 168: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG: Region Europa/ Nordamerika .....	335
Abbildung 169: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG: Region Rest der Welt .....	335
Abbildung 170: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG: Knochenläsionen $\leq 10$ .....	335
Abbildung 171: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG: Knochenläsionen $> 10$ .....	335
Abbildung 172: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume .....	336
Abbildung 173: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG mHSPC High Volume .....	336
Abbildung 174: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 0 .....	339
Abbildung 175: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 1 .....	339
Abbildung 176: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume .....	339
Abbildung 177: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG mHSPC High Volume .....	339
Abbildung 178: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 0 .....	342
Abbildung 179: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 1 .....	342
Abbildung 180: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen $\leq 10$ .....	342
Abbildung 181: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen $> 10$ .....	342
Abbildung 182: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume .....	343
Abbildung 183: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG mHSPC High Volume .....	343
Abbildung 184: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 3, Verbesserung – SG Knochenläsionen $\leq 10$ .....	345
Abbildung 185: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 3, Verbesserung – SG Knochenläsionen $> 10$ .....	345
Abbildung 186: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG Knochenläsionen $\leq 10$ .....	348
Abbildung 187: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG Knochenläsionen $> 10$ .....	348

Abbildung 188: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume.....	348
Abbildung 189: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG mHSPC High Volume.....	348
Abbildung 190: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG Baseline PSA-Wert unter dem Median .....	351
Abbildung 191: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG Baseline PSA-Wert über dem Median .....	351
Abbildung 192: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 1, Verschlechterung – SG Baseline ALP-Wert unter dem Normalwert.....	352
Abbildung 193: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 1, Verschlechterung – SG Baseline ALP-Wert über dem Normalwert.....	352
Abbildung 194: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 0.....	355
Abbildung 195: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 1.....	355
Abbildung 196: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen $\leq 10$ .....	355
Abbildung 197: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen $> 10$ .....	355
Abbildung 198: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 0	359
Abbildung 199: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 1	359
Abbildung 200: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen $\leq$ 10.....	359
Abbildung 201: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen $>$ 10.....	359
Abbildung 202: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ALP unter oder gleich dem Normalwert.....	360
Abbildung 203: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ALP über dem Normalwert.....	360
Abbildung 204: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Gleason Score bei Diagnose $\leq 7$ .....	360
Abbildung 205: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Gleason Score bei Diagnose $> 7$ .....	360
Abbildung 206: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verschlechterung – SG: Knochenläsionen $\leq 10$ .....	361
Abbildung 207: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verschlechterung – SG: Knochenläsionen $> 10$ .....	361
Abbildung 208: KM, Stärkste Fatigue, MCID 3, Verbesserung – SG: LDH-Wert unter oder gleich dem Normalwert.....	363

Abbildung 209: KM, Stärkste Fatigue, MCID 3, Verbesserung – SG: LDH-Wert unter oder gleich dem Normalwert.....	363
Abbildung 210: KM, Fatigue Beeinträchtigung, MCID 1.5, Verschlechterung – SG: Knochenläsionen > 10.....	365
Abbildung 211: KM, Fatigue Beeinträchtigung, MCID 1.5, Verschlechterung – SG: Knochenläsionen ≤ 10.....	365
Abbildung 212: KM, FACT-P PWB, MCID 3, Verbesserung – SG: Gleason Score zur Diagnose ≤ 7.....	375
Abbildung 213: KM, FACT-P PWB, MCID 3, Verbesserung – SG: Gleason Score zur Diagnose > 7.....	375
Abbildung 214: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verbesserung – SG: Baseline PSA-Wert unter oder gleich dem Median.....	375
Abbildung 215: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verbesserung – SG: Baseline PSA-Wert über dem Median.....	375
Abbildung 216: KM, FACT-P PWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Docetaxel Vorbehandlung Ja.....	376
Abbildung 217: KM, FACT-P PWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Docetaxel Vorbehandlung Nein .....	376
Abbildung 218:: KM, FACT-P EWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline LDH unter oder gleich dem Normalwert.....	376
Abbildung 219: KM, FACT-P EWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline LDH über dem Normalwert.....	376
Abbildung 220: KM, FACT-P EWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline ALP unter oder gleich dem Normalwert.....	377
Abbildung 221: KM, FACT-P EWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline ALP über dem Normalwert.....	377
Abbildung 222: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Alter < 65 .....	377
Abbildung 223: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Alter 65 bis < 75 ...	377
Abbildung 224: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Alter ≥ 75 .....	378
Abbildung 225: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline PSA-Wert unter oder gleich dem Median.....	378
Abbildung 226: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline PSA-Wert über dem Median.....	378
Abbildung 227: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verbesserung – Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja.....	383
Abbildung 228: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verbesserung – Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein .....	383
Abbildung 229: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verbesserung – Nur Knochenmetastasen zur Baseline: Ja.....	383
Abbildung 230: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verbesserung – Nur Knochenmetastasen zur Baseline: Nein .....	383

Abbildung 231: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verschlechterung – Alter < 65.....	384
Abbildung 232: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verschlechterung – Alter 65 bis < 75 .....	384
Abbildung 233: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verschlechterung – Alter ≥ 75.....	384
Abbildung 234: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Alter < 65.....	384
Abbildung 235: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Alter 65 bis < 75 .....	385
Abbildung 236: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Alter ≥ 75.....	385
Abbildung 237: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Ethnie: weiß.....	385
Abbildung 238: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Ethnie: schwarz .....	385
Abbildung 239: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Ethnie: asiatische Herkunft .....	386
Abbildung 240: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Ethnie: andere Ethnie ..	386
Abbildung 241: KM, FACT-P, TOI, MCID 9, Verschlechterung – Alter < 65.....	386
Abbildung 242: KM, FACT-P, TOI, MCID 9, Verschlechterung – Alter 65 bis < 75 .....	386
Abbildung 243: KM, FACT-P, TOI, MCID 9, Verschlechterung – Alter ≥ 75.....	387
Abbildung 244: KM, FACT-P, PRS, MCID 2, Verschlechterung - Anzahl an Knochenläsionen ≤ 10 .....	391
Abbildung 245: KM, FACT-P, PRS, MCID 2, Verschlechterung - Anzahl an Knochenläsionen > 10 .....	391
Abbildung 246: KM, FACT-P, PRS, MCID 2, Verschlechterung - Baseline ALP-Wert über dem Normalwert: Ja .....	391
Abbildung 247: KM, FACT-P, PRS, MCID 2, Verschlechterung - Baseline ALP-Wert über dem Normalwert: Nein.....	391
Abbildung 248:: KM, FACT-P, PRS, MCID 3, Verschlechterung - Anzahl an Knochenläsionen ≤ 10 .....	392
Abbildung 249: KM, FACT-P, PRS, MCID 3, Verschlechterung - Anzahl an Knochenläsionen > 10 .....	392
Abbildung 250: KM, FACT-P, PRS, MCID 3, Verschlechterung - Baseline ALP-Wert über dem Normalwert: Ja .....	392
Abbildung 251: KM, FACT-P, PRS, MCID 3, Verschlechterung - Baseline ALP-Wert über dem Normalwert: Nein.....	392
Abbildung 252: KM, FACT-P Total, MCID 10, Verbesserung – Lokalisierte Therapie: Ja.	394
Abbildung 253: KM, FACT-P Total, MCID 10, Verbesserung – Lokalisierte Therapie: Nein .....	394
Abbildung 254: KM,FACT-P, FACT-G, MCID 9, Verbesserung – Region: Europa/Nordamerika .....	396
Abbildung 255: KM, FACT-P, FACT-G, MCID 9, Verbesserung – Region: Rest der Welt	396
Abbildung 256: KM, Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3) – SG Baseline PSA-wert über dem Median Ja.....	400

Abbildung 257: KM, Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE- Grad $\geq 3$ ) – SG Baseline PSA-wert über dem Median nein .....	400
Abbildung 258: KM, Verträglichkeit – Schwerwiegende UE – SG Region Europa/ Nordamerika.....	402
Abbildung 259: KM, Verträglichkeit – Schwerwiegende UE – SG Region Rest der Welt...	402
Abbildung 260: M, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Pruritus – SG mHSPC Low Volume .	410
Abbildung 261: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Pruritus – SG mHSPC High Volume .....	410
Abbildung 262: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE SOC Untersuchungen – SG Alter < 65 .....	412
Abbildung 263: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE SOC Untersuchungen – SG Alter 65- < 75.....	412
Abbildung 264: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE SOC Untersuchungen – SG Alter $\geq$ 75 .....	412
Abbildung 265: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Gewicht erhöht – SG Alter < 65....	414
Abbildung 266: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Gewicht erhöht – SG Alter 65- < 75 .....	414
Abbildung 267: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Gewicht erhöht – SG Alter $\geq 75$ ....	414
Abbildung 268: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht – SG Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung Ja .....	417
Abbildung 269: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht – SG Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung Nein .....	417
Abbildung 270: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja .....	418
Abbildung 271: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein .....	418
Abbildung 272: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Anämie – SG ECOG Performance Status 0 .....	420
Abbildung 273: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Anämie – SG ECOG Performance Status 1 .....	420
Abbildung 274: KM, Verträglichkeit – Schwerwiegende UE SOC Herzerkrankungen – SG Region Europa/ Nordamerika .....	425
Abbildung 275: KM, Verträglichkeit – Schwerwiegende UE SOC Herzerkrankungen – SG Region Rest der Welt .....	425
Abbildung 276: KM, UE von speziellem Interesse Hautausschlag Jegliche UE SG Docetaxel Vorbehandlung Ja .....	431
Abbildung 277: KM, UE von speziellem Interesse Hautausschlag Jegliche UE SG Docetaxel Vorbehandlung Nein .....	431
Abbildung 278: KM, UE von speziellem Interesse Stürze Jegliche UE SG Region Europa/ Nordamerika.....	435

Abbildung 279: KM, UE von speziellem Interesse Stürze Jegliche UE SG Region Rest der Welt .....	435
Abbildung 280: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche nach Apalutamid – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche .....	446
Abbildung 281: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche nach Docetaxel – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche .....	447
Abbildung 282: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten .....	660
Abbildung 283: Meta-Regression mit zufälligen Effekten und STE (gesamter Studienpool) (113).....	685
Abbildung 4-284: Meta-Regression mit zufälligen Effekten und STE (reduzierter Studienpool) .....	689
Abbildung 285: Flow-Chart der Studie TITAN .....	896
Abbildung 286 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Krampfanfall – Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> aus TITAN .....	1304
Abbildung 287 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Krampfanfall – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE <math>\geq 3</math>)</i> aus TITAN .....	1305
Abbildung 288 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Krampfanfall – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus TITAN .....	1305
Abbildung 289 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Krampfanfall – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> aus TITAN .....	1306
Abbildung 290 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hautausschlag – Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> aus TITAN .....	1307
Abbildung 291 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hautausschlag – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE <math>\geq 3</math>)</i> aus TITAN .....	1307
Abbildung 292 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hautausschlag – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus TITAN .....	1308
Abbildung 293 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hautausschlag – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> aus TITAN .....	1308
Abbildung 294 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Stürze – Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> aus TITAN .....	1309
Abbildung 295 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Stürze – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE <math>\geq 3</math>)</i> aus TITAN .....	1309
Abbildung 296 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Stürze – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus TITAN .....	1310



Abbildung 297 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Stürze – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> aus TITAN .....	1310
Abbildung 298 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Frakturen – Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> aus TITAN.....	1311
Abbildung 299 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Frakturen – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE <math>\geq 3</math>)</i> aus TITAN.....	1311
Abbildung 300 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Frakturen – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus TITAN .	1312
Abbildung 301 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Frakturen – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> aus TITAN .....	1312
Abbildung 302 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hypothyreose – Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> aus TITAN.....	1313
Abbildung 303 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hypothyreose – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE <math>\geq 3</math>)</i> aus TITAN.....	1313
Abbildung 304 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hypothyreose – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> aus TITAN.....	1314
Abbildung 305 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hypothyreose – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> aus TITAN .....	1315
Abbildung 306 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>Gesamtüberlebens</i> aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C .....	1316
Abbildung 307 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des <i>Progressionsfreien Überlebens</i> aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C .....	1317
Abbildung 308 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der <i>Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis</i> aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C .....	1318
Abbildung 309 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der <i>jeglichen unerwünschten Ereignisse</i> aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C.....	1319
Abbildung 310 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der <i>jeglichen unerwünschten Ereignisse</i> aus STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse - Arm A versus Arm C.....	1320
Abbildung 311 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der <i>schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C.....	1321
Abbildung 312 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der <i>schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> aus STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse - Arm A versus Arm C.....	1322
Abbildung 313 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der <i>schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</i> aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C.....	1323
Abbildung 314 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der <i>schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</i> aus STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse - Arm A versus Arm C.....	1324

Abbildung 315 (Anhang): Forest Plot für <i>Gesamtüberleben</i> aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG.....	1325
Abbildung 316 (Anhang): Forest Plot für <i>Gesamtüberleben</i> aus CHAARTED und GETUG .....	1325
Abbildung 317 (Anhang): Forest Plot für die Population <i>High-Volume Disease</i> des <i>Gesamtüberlebens</i> aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG .....	1325
Abbildung 318 (Anhang): Forest Plot für die Population <i>Low-Volume Disease</i> des <i>Gesamtüberlebens</i> aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG .....	1325
Abbildung 319: Forest Plot für <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG.....	1326
Abbildung 320: Forest Plot für <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus CHAARTED und GETUG .....	1326
Abbildung 321 (Anhang): Forest Plot für die Population <i>High-Volume Disease</i> des <i>Progressionsfreien Überlebens</i> aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG .....	1326
Abbildung 322 (Anhang): Forest Plot für die Population <i>Low-Volume Disease</i> des <i>Progressionsfreien Überlebens</i> aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG .....	1327

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
$\alpha$	alpha
ADP	Adenosindiphosphat
ADT	Androgendeprivationstherapie
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI	Brief Pain Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CKD	Chronic Kidney Disease
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
CTCs	zirkulierenden Tumorzellen
CYP17	17 $\alpha$ -hydroxy/17,20-lyase
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Komitee für Datenmonitoring
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPI	Epidemiology Collaboration

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EQ-5D	EuroQol-5D
etc.	et cetera
EWB	Emotionales Wohlbefinden (engl. Emotional Well-Being)
exkl.	exklusive
FACT-P	Functional assessment of cancer therapy-Prostate
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Funktionales Wohlbefinden (engl. Functional Well-Being)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HIV	Human immunodeficiency virus
HR	Hazard Ratio
HRR	homologen Rekombinationsreparatur
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IEC	Independent Ethics Committee
inkl.	inklusive
IPCW	Inverse Probability Censoring Weight
IRB	Institutional Review Board
IRC	Independent Review Committee
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
k. A.	keine Angabe
kBq	Kilobecquerel
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon
m <sup>2</sup>	Quadratmeter

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MAMS	Multi-Arm Multi-Stage
max	Maximal
MCID	Minimal Clinical Important Difference
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (engl. metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. Metastatic hormone-sensitive Prostate Cancer)
Min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäure
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	multi-gated acquisition
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
µl	Mikroliter
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NCI	National Cancer Institute
ng	Nanogramm
nM	Nanomolar
nmol	Nanomol
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall Survival)
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
PCS	Prostatakarzinom spezifische Subskala (engl. Prostate cancer subscale)
PCWG2	Prostate Cancer Working Group 2
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Zweites Progressionsfreies Überleben (Second Progression Free Survival)
PI3K-Akt-mTOR	Phosphoinositid-3-Kinase Protein kinase B mechanistic Target of Rapamycin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient-reported Outcome
PRS	Schmerz spezifische Subskala (engl. Pain related subscale)
PS	Performance Status
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PSAWG	Prostata Specific Antigen Working Group
PT	Preferred Term
pT1	pTNM-Pathologische Klassifikation: T (Tumor), N (lat. Nodus; Lymphknoten), M (Metastasen)
pTa	pTNM-Pathologische Klassifikation: T (Tumor), N (lat. Nodus; Lymphknoten), M (Metastasen)
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
pTis	pTNM-Pathologische Klassifikation: T (Tumor), N (lat. Nodus; Lymphknoten), M (Metastasen)
PWB	Physisches Wohlbefinden (engl. Physical Well Being)
QTc	Frequenzkorrigiertes QT-Intervall
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
rPFS	Radiographisches Progressionsfreies Überleben (engl. radiographic Progression Free Survival)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz (engl. standardized mean difference)
SOC	Systemorganklasse (engl. System Organ Class)
SRE	Skelettbezogene Ereignisse (engl. Skeletal Related Events)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SWFB	Soziales/ Familiäres Wohlbefinden (engl. Social/ Family Well-Being)
TOI	Trial-Outcome-Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Einheiten
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
US	Vereinigte Staaten
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analog-Skala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs	versus
WHO	World Health Organization
WHO-PS	World Health Organization - Performance Status
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.



## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### 4.1.1 Fragestellung

Für den Wirkstoff Apalutamid soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bei der Behandlung erwachsener Männer mit einem metastasierten hormon-sensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V bewertet werden.

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Männer mit einem mHSPC.

Die **Intervention** stellt Apalutamid dar, welches in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) zugelassen ist.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT) wurde im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) initial definiert als konventionelle Androgendeprivation im Sinne einer chirurgischen oder medikamentösen Kastration, gegebenenfalls (ggf.) in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen. Am 07. Dezember 2018 wurde seitens des G-BA die zVT für die genannte Indikation geändert. Am 03. Februar 2020 hat der G-BA erneut eine Information über eine Änderung der zVT in der Beratungsanforderung 2014-B-126 zu Apalutamid im mHSPC übermittelt. Entsprechend der aktuellsten Information handelt es sich bei der zVT für Apalutamid zur Behandlung des metastasierten, Hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern um die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) / World Health Organization (WHO) 0 bis 1 beziehungsweise (bzw.) Karnofsky Index  $\geq$  70%) oder um die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom).

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Apalutamid wählt Janssen-Cilag Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet und präsentiert einen indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel im gesamten Anwendungsgebiet ohne eine Aufteilung des Anwendungsgebiets.

### 4.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden daher wie folgt definiert.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für nutzenbewertungsrelevante Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Männer mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC)	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation laut Fachinformation von Apalutamid.
2	Intervention <sup>a</sup>	Apalutamid in Kombination mit ADT (Dosierungsschema laut Fachinformation von Apalutamid)	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, anderer Kombinationspartner)	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
		Konventionelle ADT mit Placebo <sup>a</sup>		Brückenkompator für indirekten Vergleich
3	Komparator	Docetaxel in Kombination mit ADT	Vergleichstherapie abweichend, Komparator entspricht nicht der zVT	Es handelt sich um die zVT gemäß Schreiben des G-BA zur zVT-Änderung
		Abirateron in Kombination mit ADT		
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet.	Es wird nicht mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 G-BA VerFO bilden patientenrelevante Endpunkte u.a. eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verlängerung des Überlebens, eine Nebenwirkung oder eine Verbesserung der Lebensqualität ab.
5	Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Studie ist keine RCT	gem. § 5 Abs. 3 VerFO ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib)
6	Studiendauer	nicht eingeschränkt	-	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindestdauer nicht praktikabel ist
7	Publikationstyp <sup>b</sup>	Studienbericht, Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	Keine Primärpublikation, Review	Die Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der G-BA VerFO)

8	Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
<p>a: Für indirekte Vergleiche mussten Studien den entsprechenden Brückenkomparator an Stelle des zu bewertenden Arzneimittels als Intervention aufweisen.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z.B. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Abs.: Absatz; VerfO: Verfahrensordnung</p>				

### 4.1.3 Bewertung der Aussagekraft

Der Nachweis zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT gegenüber der Vergleichstherapie Docetaxel und ADT in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet mHSPC ergibt sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel.

Für Apalutamid liegt die multizentrische, internationale, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelt verblindete Phase III-Studie TITAN vor. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß der VerfO und ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Die Studie TITAN zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT im direkten Vergleich zu Placebo und ADT. Die Aussagekraft der Studie TITAN wird insgesamt als hoch eingestuft.

Für Docetaxel liegen die Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG vor:

Die Studie STAMPEDE ist eine multizentrische, mehrstufige, mehrarmige, randomisierte, kontrollierte open-label Phase II-III Plattformstudie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom verglichen wird (Arm A versus Arm C).

Die Studie GETUG ist eine multizentrische, parallele, zweiarmige, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird.

Die Studie CHAARTED ist eine multizentrische, parallele, zweiarmige randomisierte, kontrollierte Phase III Studie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird.

Alle drei aufgeführten Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED entsprechen der Evidenzstufe Ib gemäß der VerfO und sind auf Studienebene niedrig verzerrt. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Studienergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden.

Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT im mHSPC werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotential für alle Wirksamkeitsendpunkte wird sowohl für die Studie TITAN als auch für die Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE als niedrig eingestuft. Die Verträglichkeitsendpunkte werden für die Studie TITAN aufgrund einer möglichen informativen Zensurierung und für die Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE aufgrund einer möglichen informativen Zensurierung und der fehlenden Verblindung als hoch verzerrt eingeschätzt

Bei den für einen adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT eingeschlossenen Studien STAMPEDE (Arm A versus Arm C), GETUG und CHAARTED handelt es sich um nicht verblindete Studien mit dem Brückenkomparator ADT. Die Studie TITAN ist als einzige doppelblind und mit zusätzlicher Placebo-Gabe zu ADT im Kontrollarm durchgeführt worden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher sind Ergebnisse für alle der vier Nutzenbewertungskategorien verfügbar (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit). Des Weiteren wurden auf Grundlage der verfügbaren Individualdaten aus der Studie STAMPEDE ergänzende Analysen auf Endpunktebene und für Subgruppen durchgeführt.

Anhand der verfügbaren Baseline Charakteristika der Studien wird von einer ausreichenden Homogenität, sowohl studienintern als auch zwischen den Studien, ausgegangen. Demographisch ähneln sich die Studienpopulationen bzgl. des medianen Alters. Klinisch können für die Studien TITAN, GETUG und STAMPEDE Ergebnisse zur relevanten Population von metastasierten Patienten herangezogen werden. Für die Studie STAMPEDE (Arm A versus Arm C) liegen für einige Endpunkte bereits publizierte Ergebnisse zur Subpopulation mit metastasierten Patienten vor. Des Weiteren hat eine Vereinbarung zwischen der STAMPEDE Studiengruppe und Janssen den Zugang zu patientenindividuellen Daten der STAMPEDE Studie ermöglicht.

Die Operationalisierung der Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS) ist zwischen den Studien für Apalutamid und Docetaxel vergleichbar. Lediglich bei der STAMPEDE Studie weicht die Operationalisierung für den Endpunkt rPFS ab, sodass im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt rPFS die Daten der STAMPEDE Studie nur innerhalb einer Sensitivitätsanalyse analysiert werden. Die Operationalisierung des Morbiditätsendpunktes Skelettbezogene Ereignisse und des Lebensqualitätsendpunktes Functional assessment of cancer therapy-Prostate (FACT-P) ist wiederum vergleichbar zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE bzw. den Studien TITAN und CHAARTED. Insgesamt kann die Aussagesicherheit der adjustierten indirekten Vergleiche in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als hinreichend hoch eingestuft werden.

Um die Aussagesicherheit der Verträglichkeitsendpunkte zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE zu bewerten, werden folgende Themen diskutiert: Transformation der Kodierung der Unerwünschten Ereignisse, Vergleich der Daten aus verblindeter und unverblindeter Erhebung sowie die Beobachtungsdauer.

Transformation der Kodierung der Unerwünschten Ereignisse:

Die Studie STAMPEDE verwendet für die Dokumentation der Unerwünschten Ereignisse (UE) die Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0. Damit basiert die Dokumentation der UE, im Vergleich zur Studie TITAN (Version 4.03), für die Studie STAMPEDE auf einer älteren Version der CTCAE Klassifizierung, woraus sich Implikationen für die Detailbetrachtung des Verträglichkeitsprofils auf System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) Ebene ergeben könnten:

Während die Definition von UE gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit entlang der Schweregrade (milde, moderate, schwere, lebensbedrohliche oder mit dem Tod einhergehende UE) sowohl für die CTCAE Version 3.0 (STAMPEDE) als auch für die Version 4.03 (TITAN) identisch ist, folgt die CTCAE Version 3.0 auf Ebene der SOC nicht der Kodierung nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), sondern der CTCAE Klassifizierung, die bis zum Mai 2009 regelhaft angewendet wurde. Dabei handelt es sich um die Aufnahme von UE auf Basis von Kategorien, welche grundlegend den SOC der MedDRA Klassifizierung der Version 4.03 ähneln.

Dadurch ergibt sich für einige unerwünschte Ereignisse (UE) eine zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE auf Ebene der SOC und PT unterschiedliche Zuordnung bzw. Beschreibung zu Nebenwirkungskategorien. Die Anwendung der Version 3.0 lässt sich dadurch erklären, dass der Rekrutierungsbeginn für die Studie STAMPEDE (Oktober 2005) vor dem Zeitpunkt der Anpassung der CTCAE Klassifizierung liegt, durch welche die Kodierung der UE nach MedDRA Systematik eingeführt wurde (Mai 2009).

Um einen Vergleich der UE auf Detailebene zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE gemäß MedDRA Klassifizierung zu ermöglichen, erfolgte eine Transformation der Verträglichkeitsdaten der Studie STAMPEDE gemäß den Richtlinien des National Cancer Instituts in Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe. Dazu wurde das Dokument „CTCAE v3.0 (MedDRA 10.0) to CTCAE v4.0 (MedDRA 12.1)“ von der Homepage des National Cancer Institut herangezogen. Mit diesem Dokument ist eine Kodierung der unerwünschten Ereignisse ohne Informationsverlust von Version 3.0 auf Version 4.0 möglich.

Ergänzend zu den Ereignissen, die bereits nach CTCAE Version 3.0 kategorisiert waren und in Version 4.0 übertragen werden konnten, bestanden Ereignisse, die von der STAMPEDE Studiengruppe auf der Ebene von SOC und PT noch keiner Kategorie der CTCAE Version 3.0 zugeordnet wurden. Diese Ereignisse wurden für die *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in enger Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe gesichtet und in MedDRA 12.1 überführt.

Dadurch konnte eine nahezu vollständige Überführung der Verträglichkeitsdaten für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* und *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* der Studie STAMPEDE in die aktuell gültige Systematisierungslogik nach CTCAE Version 4.0 gemäß MedDRA sichergestellt werden. Für die darüber hinaus bestehenden Ereignisse mit einem *CTCAE-Grad  $\leq 2$*  wurde diese nachträgliche Zuordnung nicht vorgenommen.

Alle in der STAMPEDE Studie auftretenden UE werden in den Analysen zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit eingeschlossen. Es kann festgehalten werden, dass sich die Zuordnung zur MedDRA Kodierung lediglich auf die Detailebene der SOC und PT bezieht. Die oben beschriebene Transformation bzw. nachträgliche Zuordnung von dokumentierten Ereignissen ermöglicht einen aussagekräftigen Vergleich auf SOC und PT Ebene für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)* und *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*.

Hinsichtlich des Vergleiches von Daten aus einer verblindeten (Studie TITAN) und unverblindeten Erhebung (Studie STAMPEDE) ist Folgendes anzumerken:

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine offene Studie, während die Datenerhebung in der Studie TITAN doppelblind erfolgt. Die Implikation einer fehlenden Verblindung könnten in einer geringeren Dokumentation von UE im Kontrollarm der STAMPEDE Studie im Vergleich zur TITAN Studie bestehen, z.B. wenn bekannte und vertraute Nebenwirkungen von ADT nicht mehr dokumentiert werden. Jedoch ist insbesondere für die Kategorien *SUE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* nicht davon auszugehen, dass UE mit einer derartigen Beeinträchtigung für den Patienten nicht identifiziert werden. Dies trifft insbesondere für die SOC „Störungen des Blut- und Lymphsystems“ in der Kategorie SUE zu. Alle auftretenden Ereignisse in dieser SOC stellen per Definition lebensbedrohliche oder potentiell lebensbedrohliche Ereignisse dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass in der Dokumentation derartiger Ereignisse kein Unterschied zwischen dem Docetaxel + ADT und ADT Arm besteht.

Des Weiteren kann die fehlende Placebo-kontrolle im ADT Arm der Studie STAMPEDE implizieren, dass fehlende Placebo Ereignisse im Kontrollarm die Vergleichbarkeit zur TITAN Studie verletzen. Jedoch können insbesondere die Endpunkte *SUE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* trotz fehlender Placebo-Kontrolle in der Studie STAMPEDE als robust eingestuft werden. Schwerwiegende UE sind in beiden Studien gemäß der ICH-Guideline E2 identisch definiert und beinhalten lebensbedrohliche, potentiell lebensbedrohliche oder solche UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen. Es ist nicht zu erwarten, dass Patienten unter Placebo diese Art von Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse entwickeln, die mit einer nicht nur subjektiv sondern objektiv wahrnehmbaren Symptomatik bzw. Laborbefunden verbunden sind. Somit kann der Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als robust eingestuft werden.

Hinsichtlich der Beobachtungsdauern in den jeweiligen Studien TITAN und STAMPEDE kann Folgendes festgehalten werden:

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN für Apalutamid und der Studie STAMPEDE sowie den Studien CHARTED und GETUG für Docetaxel ist limitiert durch unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zwischen den Docetaxel Studien, als auch zwischen Apalutamid und Docetaxel. Sowohl in der TITAN als auch in der STAMPEDE Studie wurden für die Endpunkte gemäß der Hauptanalysen der Verträglichkeit die Treatment-emergent UE herangezogen, sodass alle Ereignisse in die Analysen einfließen, die bis zu 30 Tage nach Therapieende entstanden. Dies hatte für die Studie STAMPEDE zur Folge, dass im ADT-Arm stetig weitere Ereignisse auftreten konnten, während keine Ereignisse mehr im Arm Docetaxel und ADT gezählt wurden. In der Sensitivitätsanalyse für die Verträglichkeitsendpunkte der Studie STAMPEDE wurden statt der Treatment-emergent UE alle Ereignisse bis zum Start der Folgetherapie gezählt. Sowohl für die Hauptanalyse als auch für die Sensitivitätsanalyse wurden adjustierte indirekte Vergleiche berechnet. Die Konsistenz der Ergebnisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalysen verdeutlichen die Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Die Aussagekraft des indirekten Vergleichs ist durch die beschriebenen potentiellen methodischen Limitationen beeinflusst, jedoch kann insbesondere für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* von einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden. Der hohe Evidenzgrad und die Homogenität der eingeschlossenen Studien, die vergleichbaren Operationalisierungen der Endpunkte und die Ausprägung der Effektstärken sind weitere Merkmale, die eine hohe Aussagesicherheit untermauern.

#### 4.1.4 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Am 07. Dezember 2018 wurde seitens des G-BA die zVT für die Indikation des mHSPC geändert. Zum Zeitpunkt der Änderung der zVT war eine Veränderung des Studiendesigns in Form einer Anpassung des Kontrollarms oder die grundsätzliche Konzipierung einer neuen Studie, welche die neue zVT im Kontrollarm aufgreift, nicht möglich. Die neue zVT im relevanten Anwendungsgebiet des mHSPC sieht Docetaxel als zVT für das gesamte Anwendungsgebiet vor.

Basierend auf der zVT-Änderung des G-BA wird für die Nutzenbewertung ein indirekter Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel herangezogen. Um die bestmögliche Evidenz für den indirekten Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel darzustellen, wurde in Vorbereitung dieses Nutzendossiers ein Vertrag zwischen Janssen und der STAMPEDE Studiengruppe der University College London geschlossen, welcher den Zugang zu patientenindividuellen Daten ermöglichte.

Der Vertrag zwischen Janssen und der STAMPEDE Studiengruppe regelt den Zugang, Umfang und die Spezifizierung der durchzuführenden Analysen. Dabei hat Janssen Zugang zu den relevanten patientenindividuellen Daten der Studie erhalten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der parallel randomisierten Studienpopulation des Vergleichs A (Standard of Care/ADT) gegen C (Docetaxel und ADT) herangezogen.

Darüber hinaus wird auch die direkte Evidenz aus der pivotalen Zulassungsstudie TITAN, in welcher die Intervention Apalutamid und ADT gegen die Kontrolle Placebo und ADT verglichen wird, dargestellt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden **patientenrelevante Endpunkte** im Anwendungsgebiet des Prostatakarzinoms betrachtet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die in diesem Nutzendossier zur **Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte** sind das *Gesamtüberleben*, *radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS)* als validierter Surrogatendpunkt für Gesamtüberleben, *Skelettbezogene Ereignisse (SRE)*, *Functional assessment of cancer therapy-Prostate (FACT-P)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)* und *Schwere UE Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*.

Zur Herleitung des Zusatznutzens für den Vergleich von Apalutamid gegenüber der zVT Docetaxel werden die Studie TITAN für Apalutamid und die Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED für Docetaxel betrachtet. Sofern möglich werden die Ergebnisse aus den Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED in einer Metaanalyse zusammengefasst, bevor sie in den indirekten Vergleich mit der Studie TITAN eingehen.

Tabelle 4-2: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf dem indirekten Vergleich zwischen der Studie TITAN und den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG

Endpunkt		Apalutamid+ADT vs. Docetaxel+ADT HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>
<b>Mortalität – Verlängerung des Gesamtüberlebens</b>		
Zeit bis zum Tod		0,84 [0,62; 1,14], p=0,268 <sup>b</sup>
<b>Mortalität – Verlängerung des radiographischen progressionsfreien Überlebens</b>		
Zeit bis zur radiographischen Progression <sup>c</sup>		0,74 [0,57; 0,96], p=0,024 <sup>d</sup>
<b>Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis</b>		
Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis		1,27 [0,84; 1,92], p=0,255 <sup>e</sup>
Endpunkt		Apalutamid+ADT vs. Docetaxel+ADT Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P Total Score	3 Monate	0,06 [-0,15; 0,28] <sup>f</sup>
	6 Monate	-0,17 [-0,39; 0,06] <sup>f</sup>
	9 Monate	-0,03 [-0,26; 0,20] <sup>f</sup>
	12 Monate	-0,24 [-0,48; -0,01] <sup>f</sup>
a: Hazard-Ratio (inklusive (inkl.) 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels indirektem Vergleich gemäß Bucher unter Annahme der Unabhängigkeit beider Studien basierend auf Hazard-Ratios und zugehörigen KIs, welche in Einzelstudien berichtet wurden.		
b: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit einer Metaanalyse der Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG AFU 15		



c: rFPS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Modul 4 Abschnitt 4.5.4)
d: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit einer Metaanalyse der Studien CHAARTED und GETUG AFU 15
e: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE
f: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit der Studie CHAARTED

Tabelle 4-3: Ergebnisse auf Endpunktebene der Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Docetaxel+ADT HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>
<b>Verträglichkeit</b>	
Zeit bis zu Jeglichen UE	0,45 [0,37; 0,54], p<0,0001
Zeit bis zu Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,41 [0,30; 0,57], p<0,0001
Zeit bis zu Schwerwiegenden UE	0,10 [0,06; 0,17], p<0,0001
a: Hazard-Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels indirektem Vergleich gemäß Bucher unter Annahme der Unabhängigkeit beider Studien basierend auf Hazard-Ratios und zugehörigen KIs, welche in Einzelstudien berichtet wurden.	

#### 4.1.4.1 Mortalität

Der lebensverlängernde Effekt von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Docetaxel und ADT wird in der Endpunktkategorie Mortalität über den Endpunkt *Gesamtüberleben* und über den validierten Surrogatendpunkt *rPFS* dargestellt.

##### 4.1.4.1.1 Gesamtüberleben

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein patientenrelevanter Endpunkt und ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT kein statistisch signifikanter Unterschied (TITAN versus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG: HR 0,84 [0,62; 1,14], p=0,268). Jedoch zeigt sich ein numerischer Vorteil für ein verlängertes Überleben, mit einem um 16% gesenkten Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Apalutamid und ADT.

Für den indirekten Vergleich liegen Ergebnisse aus der Studie TITAN für Apalutamid und den Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED für Docetaxel vor. Die mediane Zeit bis zum Tod ist in der TITAN Studie für beide Studienarme bei einem medianen Follow-up von 22 Monaten nicht erreicht. In der STAMPEDE Studie beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 59 Monate im Docetaxel-Arm und 43 Monate im ADT-Arm bei einem medianen Follow-up von 78 Monaten. In der GETUG Studie beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 62 Monate im

Docetaxel-Arm und 49 Monate im ADT-Arm bei einem medianen Follow-up von 84 Monaten. In der CHAARTED Studie beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 58 Monate im Docetaxel-Arm und 47 Monate im ADT Arm bei einem medianen Follow-up von 54 Monaten.

#### 4.1.4.1.2 Radiographisches progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid (TITAN versus GETUG und CHAARTED: HR 0,74 [0,57; 0,96],  $p=0,024$ ; TITAN versus GETUG und CHAARTED und STAMPEDE: HR 0,72 [0,57; 0,91],  $p=0,007$ , TITAN versus STAMPEDE: HR 0,70 [0,53; 0,91]  $p=0,007$ ). Das bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase oder den Eintritt des Todes durch die Gabe von Apalutamid um mindestens 26% gegenüber einer Behandlung mit Docetaxel gesenkt wird.

Für den indirekten Vergleich liegen Ergebnisse aus der Studie TITAN für Apalutamid und den Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED für Docetaxel vor. In der Studie TITAN ist die mediane Zeit bis zur Progression im Behandlungsarm Apalutamid und ADT nicht erreicht, wohingegen sie im Kontrollarm unter Placebo und ADT 22 Monate beträgt. In der Studie STAMPEDE beträgt die mediane Zeit bis zu Progression 37 Monate im Docetaxel-Arm und 23 Monate im ADT-Arm. In der Studie GETUG beträgt die mediane Zeit bis zur Progression 23 Monate im Docetaxel-Arm und 15 Monate im ADT-Arm. In der Studie CHAARTED beträgt die mediane Zeit bis zur Progression 33 Monate im Docetaxel-Arm und 20 Monate im ADT-Arm.

Im Abschnitt Surrogatvalidierung dieses Dossiers wird dargelegt, dass es sich bei dem Endpunkt *rPFS* im metastasierten Prostatakarzinom um ein validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben handelt. Die durchgeführte Surrogatvalidierung im metastasierten Prostatakarzinom lässt mit ausreichender Sicherheit den Schluss zu, dass die Surrogat-Eigenschaft von *rPFS* für das Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet gegeben ist und damit *rPFS* für den patienten-relevanten Endpunkt *Gesamtüberleben* im hier aufgeführt Setting herangezogen werden kann.

Für die Betrachtung der Aussagesicherheit der vorliegenden Surrogatvalidierung gemäß IQWiG Rapid Report kann festgehalten werden, dass das verwendete Verfahren in der Fachliteratur beschrieben ist und ein konservatives Herangehen darstellt. Es werden Analysen zur Robustheit und Generalisierbarkeit durchgeführt. Zur Identifikation von geeigneten Studien erfolgte eine systematische Literaturrecherche, bei der nur RCT in die Validierungsstudie eingeschlossen wurden. Außerdem werden eindeutige Endpunktdefinitionen verwendet und mit den Operationalisierungen in den identifizierten Studien abgeglichen. Die vorliegende Validierungsstudie erfolgt nicht wirkstoff-spezifisch und enthält deshalb verschiedene Interventionen. Hierzu werden Heterogenitätsuntersuchungen durchgeführt, um einen möglichen Einfluss auf die Surrogat-Eigenschaft von *rPFS* einschätzen zu können.

Für den Endpunkt *rPFS* wird in der Studie TITAN ein HR von 0,48 [0,39; 0,60] beobachtet, das heißt (d.h.) das 95%-KI liegt gänzlich unterhalb der berechneten Surrogate Threshold Effect (STE) Grenzwerte von 0,67 (gesamter Studienpool) und 0,80 (reduzierter Studienpool). Damit

lässt sich mit hoher Sicherheit ein Überlebensvorteil in der Studie TITAN vorhersagen. Dieser wird mit einem signifikanten HR von 0,67 [0,51; 0,89],  $p=0,0053$  für den Endpunkt *Gesamtüberleben* auch tatsächlich beobachtet.

Das 95%-KI für *rPFS* aus dem indirekten Vergleich liegt nicht komplett unterhalb der STE Grenzwerte. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass das Konfidenzintervall durch die verwendete Methodik des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher deutlich breiter ausfällt als in einer direkt vergleichenden, randomisierten Studie. Dieser Unsicherheit bei der Einschätzung der Surrogateigenschaft unter Verwendung des *rPFS* aus einem adjustierten indirekten Vergleich wird bei der Ableitung des Zusatznutzens Rechnung getragen.

### **Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Mortalität**

In der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich unter Berücksichtigung des numerischen Vorteils basierend auf dem indirekten Vergleich nach Bucher und unter Berücksichtigung der Ergebnisse für *rPFS* als validierter Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dadurch entsteht für die Patienten im mHSPC eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens, wobei aufgrund der beschriebenen methodischen Limitationen ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** besteht.

#### **4.1.4.2 Morbidität**

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der **Nutzenkategorie Morbidität** wird aus dem patientenrelevanten Endpunkt *skelettbezogene Ereignisse* abgeleitet. Für den indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel liegen Daten zu diesem Endpunkt vor, so dass ein adjustierter indirekter Vergleich erstellt werden konnte.

##### **4.1.4.2.1 Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis**

Für den Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT kein statistisch signifikanter Unterschied.

### **Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität**

In der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Apalutamid gegen Docetaxel.

#### **4.1.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P und EORTC-QLQ-C30**

Für die Endpunkte *FACT-P* und *EORTC-QLQ-C30* in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** kann auf Basis der verfügbaren Daten aus den Studien TITAN und CHARTED und STAMPEDE **weder ein Vorteil noch ein Nachteil** von Apalutamid gegenüber Docetaxel abgeleitet werden.

Für den Endpunkt FACT-P liegen Daten für die Mittelwertdifferenzen aus den Studien TITAN für Apalutamid und aus der Studie CHAARTED für Docetaxel vor. Die Ergebnisse ergeben **keinen klinisch relevanten Unterschied** zwischen der Gabe von Apalutamid und ADT und der Gabe von Docetaxel und ADT.

### **Fazit der Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Apalutamid und ADT gegenüber Docetaxel und ADT.

#### **4.1.4.4 Verträglichkeit**

Für die **Nutzenkategorie Verträglichkeit** liegen patientenindividuelle Daten aus den Studien TITAN für Apalutamid und STAMPEDE für Docetaxel, sowie publizierte Daten aus den Studien GETUG und CHAARTED für Docetaxel vor. Für die Studien TITAN und STAMPEDE liegen für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher detaillierte Daten für die Hauptkategorien der Verträglichkeit sowie auf SOC/PT- und Subgruppenebene vor. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt im Weiteren daher auf Basis der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs mit diesen Daten. Die Ergebnisse aus den Studien GETUG und CHAARTED werden im Abschnitt 4.3.1 Indirekte Vergleiche dargestellt.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit ergibt sich aus den Hauptkategorien der Verträglichkeit. Des Weiteren erfolgt ergänzend dazu die Betrachtung weiterer, statistisch signifikanter UE auf SOC- und PT-Ebene, welche für jede Hauptkategorie der Verträglichkeit dargestellt und diskutiert werden.

Die Hauptanalyse der Verträglichkeitsendpunkte erfolgt für beide Studien unter Verwendung der „Treatment-emergent- adverse events“ Definition der Studie TITAN, d.h. es werden Ereignisse berücksichtigt, welche bis 30 Tage nach Therapieende auftreten. Ergänzend dazu wird aufgrund der zeitlich begrenzten Gabe von Docetaxel (sechs Zyklen a 21 Tage) in Kombination mit ADT eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der alle Ereignisse in der Studie STAMPEDE bis zum Beginn einer Folgetherapie eingehen.

##### **4.1.4.4.1 Jegliche UE**

Für den Endpunkt *Jegliche UE* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT** versus Docetaxel (HR 0,45 [0,37; 0,54]  $p < 0,0001$ ). In der Sensitivitätsanalyse, die alle Ereignisse bis zum Beginn einer Folgetherapie in der STAMPEDE Studie berücksichtigt, wird dieses Ergebnis bestätigt (HR 0,48 [0,40; 0,58]  $p < 0,0001$ ).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten *Jeglicher UE* beträgt in der Studie TITAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT 0,95 Monate und im Kontrollarm Placebo und ADT 1,7 Monate.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten *Jeglicher UE* beträgt in der Studie STAMPEDE im Behandlungsarm Docetaxel und ADT 0,82 Monate und im Kontrollarm Placebo und ADT 1,48 Monate.

Da in dieser Kategorie auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden ***Jegliche UE nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.***

#### 4.1.4.4.2 Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT** gegen Docetaxel und ADT (HR 0,10 [0,06; 0,17]  $p < 0,0001$ ). In der Sensitivitätsanalyse, die alle Ereignisse bis zum Beginn einer Folgetherapie in der STAMPEDE Studie berücksichtigt, bestätigt sich dieses Ergebnis (HR 0,23 [0,15; 0,34]  $p < 0,0001$ ).

Sowohl in der TITAN als auch in der STAMPEDE Studie ist in allen Studienarmen die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht.

Im Folgenden wird die Hauptkategorie der Verträglichkeit SUE auf Ebene der SOC und PT beschrieben:

Für alle SOC und PT, welche gleichnamig (gemäß MedDRA) in der Studie TITAN und in der Studie STAMPEDE aufgetreten sind, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt.

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,005 [0,0005; 0,051];  $p < 0,001$ ), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 0,04 [0,00; 0,36];  $p = 0,005$ ), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 0,04 [0,01; 0,28];  $p = 0,001$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems* (HR 0,24 [0,06; 0,93];  $p = 0,038$ ) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,03 [0,00; 0,37];  $p = 0,007$ ), einen Vorteil für Apalutamid.

Für keine der SOC/PT ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen statistisch signifikanten Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse in dem Endpunkt SUE zeigen **einen statistisch signifikanten Vorteil von Apalutamid** gegenüber Docetaxel, welcher sich auch in den oben aufgeführten SOC und PT widerspiegelt. Da das Risiko für das Auftreten eines SUE unter der Therapie mit Apalutamid im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel um das 10-fache reduziert wird, ist nicht davon auszugehen, dass der Effekt allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist.

#### 4.1.4.4.3 Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von**

**Apalutamid und ADT** gegen Docetaxel und ADT (HR 0,41 [0,30; 0,57]  $p < 0,0001$ ). In der Sensitivitätsanalyse, die alle Ereignisse bis zum Beginn einer Folgetherapie in der STAMPEDE Studie berücksichtigt, wird dieses Ergebnis bestätigt (HR 0,52 [0,40; 0,69]  $p < 0,0001$ ).

Sowohl in der Studie TITAN als auch in der Studie STAMPEDE ist in allen Studienarmen die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht.

Im Folgenden wird die Hauptkategorie der Verträglichkeit Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf Ebene der SOC und PT beschrieben:

Für alle SOC und PT, für die in beiden Studien TITAN und STAMPEDE Effektschätzer vorlagen, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt.

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,02 [0,00; 0,05];  $p < 0,001$ ), *Neutropenie* (HR 0,04 [0,00; 0,70];  $p = 0,028$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (HR 0,18 [0,04; 0,87];  $p = 0,033$ ), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 0,10 [0,02; 0,37];  $p < 0,001$ ) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,02 [0,00; 0,24];  $p = 0,003$ ) einen Vorteil für Apalutamid.

Für keine der SOC/PT ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen statistisch signifikanten Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse in dem Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zeigen einen **statistisch signifikanten Vorteil von Apalutamid** gegenüber Docetaxel. In der Hauptkategorie der Verträglichkeit *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zeigt sich, dass unter einer Therapie mit Apalutamid und ADT das Auftreten von *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* um 59% reduziert ist. Ergänzend dazu verdeutlichen die statistisch signifikanten Vorteile in den aufgeführten SOC und PT den Vorteil einer Therapie mit Apalutamid und ADT.

### Fazit Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie *Verträglichkeit* zeigen sich in den Hauptkategorien d.h. für *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* im adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT statistisch signifikante Vorteile in der Vermeidung von UE. Insbesondere die Vermeidung von *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE* stellen dabei patientenrelevante Ereignisse dar.

Dabei ist aufgrund der 10-fach höheren Effektstärke in der Vermeidung von *Schwerwiegenden UE* davon auszugehen, dass der Effekt nicht allein aufgrund der Einwirkung von Störgrößen zustande gekommen ist.

Aufgrund der relevanten Vermeidung von *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ergibt sich somit in der Nutzenkategorie Verträglichkeit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### 4.1.4.1 Gesamtschau

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Docetaxel und ADT im zu bewertenden Anwendungsgebiet mHSPC ergibt sich aus den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte, die im indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG betrachtet wurden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Diese Bewertung lässt sich der folgenden Tabelle entnehmen.

Tabelle 4-4: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Endpunktkategorie Mortalität</b>		
Verlängerung des OS	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verlängerung des rPFS <sup>a</sup>		
<b>Fazit Endpunktkategorie Mortalität</b>	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>		
Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis		kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>		
Fact-P Total score		kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
a: rPFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet		

Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Jegliche UE		ergänzend dargestellt
Schwerwiegende UE	Anhaltspunkt	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Anhaltspunkt	beträchtlicher Zusatznutzen
<b>Fazit der Ergebniskategorie Verträglichkeit</b>	Anhaltspunkt	beträchtlicher Zusatznutzen

Mit dem Auftreten von Fernmetastasen erfahren Patienten mit Prostatakarzinom eine bedeutsame Zäsur in ihrer Erkrankung, da nunmehr ein kurativer Behandlungsansatz nicht mehr möglich ist. Das heißt, bei der Erkrankung des mHSPC handelt es sich bereits um eine palliative Therapiesituation, in welcher die weitere Ausbreitung des Tumors, insbesondere von Fernmetastasen, verhindert werden soll. Die Mehrheit der Patienten mit einem mHSPC ist zum Zeitpunkt der Diagnose nicht vortherapiert oder lediglich mit einer Prostatektomie behandelt. Daher ist neben der Verlängerung der Überlebenszeit in der Therapie des mHSPC eine gute Verträglichkeit der Therapie maßgeblich. Die Aufrechterhaltung einer von der Therapie unbeeinflussten Lebensweise und damit ein geringes Auftreten von belastenden unerwünschten oder lebensbedrohlichen Ereignissen stellt ein wichtiges Ziel in der Therapie des mHSPC dar.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches der randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase III Studie TITAN mit 1052 eingeschlossenen mHSPC Patienten und drei randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase III Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG demonstrieren in der Gesamtschau für die Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zu Docetaxel und ADT eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen, erkrankungskontrollierenden Behandlung.

Für die Kategorie Mortalität wird der Effekt von Apalutamid und ADT in diesem Dossier durch den Endpunkt Gesamtüberleben und rPFS bestimmt. Aufgrund der numerischen Risikoreduktion im Gesamtüberleben und der Vorteile im validierten Surrogat rPFS kann von einer Verlängerung der Überlebensdauer von mHSPC Patienten ausgegangen werden. Aufgrund der beschriebenen methodischen Limitationen kann dieser Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Damit ergibt sich in der **Nutzenkategorie Mortalität ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

In den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bestehen keine signifikanten, patientenrelevanten Vorteile oder Nachteile. Dadurch ergibt sich in den **Nutzenkategorien Morbidität** und gesundheitsbezogene Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.**



In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den Hauptkategorien d.h. für *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* im adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT statistisch signifikante Vorteile in der Vermeidung von UE. Die Vorteile von Apalutamid und ADT in der Vermeidung von UE erreichen für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* das Ausmaß eines dramatischen Effekts. Aufgrund der relevanten Vermeidung von *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ergibt sich somit in der Nutzenkategorie Verträglichkeit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der **Gesamtschau** der Ergebnisse kann im Vergleich von Apalutamid und ADT mit Docetaxel und ADT ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zu Docetaxel und ADT zeigt sich mit der Behandlung mit Apalutamid und ADT eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, die Erkrankung kontrollierende Behandlung.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für den Wirkstoff Apalutamid soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bei der Behandlung erwachsener Männer mit einem metastasierten hormon-sensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Männer mit einem mHSPC.

Die **Intervention** stellt Apalutamid dar, welches in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) zugelassen ist.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT) wurde im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) initial definiert als konventionelle Androgendeprivation im Sinne einer chirurgischen oder medikamentösen Kastration, ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (1). Am 07. Dezember 2018 wurde seitens des G-BA die zVT für die genannte Indikation geändert (2). Am 03. Februar 2020 hat der G-BA erneut eine Information über eine Änderung der zVT in der Beratungsanforderung 2014-B-126 zu Apalutamid im mHSPC übermittelt. Entsprechend der aktuellsten Information handelt es sich bei der zVT für Apalutamid zur Behandlung des metastasierten, Hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern um die konventionelle Androgendeprivation im Kombination mit Docetaxel und Prednison oder

Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index  $\geq$  70%) oder um die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom) (3). Es handelt sich somit um die gleiche Information wie zur Änderung vom 07. Dezember 2018, jedoch mit dem Unterschied, dass ein Verweis auf Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie entfällt. Hintergrund ist die Aufhebung der Ziffer XXVIII „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ der Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie gemäß Beschluss des G-BA vom 16. Januar 2020 (4).

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Apalutamid wählt Janssen-Cilag Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet und präsentiert einen indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel im gesamten Anwendungsgebiet ohne eine Aufteilung des Anwendungsgebiets.

#### Hintergrund zur Änderung der zVT:

Zu dem Anwendungsgebiet der Studie TITAN hat am 11. Februar 2015 ein Beratungsgespräch beim G-BA stattgefunden, in welchem der G-BA die konventionelle ADT im Sinne einer Kastration ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Bicalutamid oder Flutamid) als zVT definierte (1). Auf Basis dieser Erkenntnis wurde die pivotale Studie TITAN für das Anwendungsgebiet des mHSPC konzipiert, welche den Vergleich von Apalutamid in Kombination mit einer ADT zu Placebo in Kombination mit einer ADT, entsprechend der vom G-BA definierten zVT, beinhaltet. Die Studie TITAN wurde am 27. November 2015 gestartet und dient als Grundlage für den Zulassungsantrag in der Indikation metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC), welcher im zweiten Quartal 2019 bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht wurde.

Am 07. Dezember 2018 wurde seitens des G-BA die zVT für die Indikation des mHSPC geändert (2). Zum Zeitpunkt der Änderung der zVT war eine Veränderung des Studiendesigns in Form einer Anpassung des Kontrollarms oder die grundsätzliche Konzipierung einer neuen Studie, welche die neue zVT im Kontrollarm aufgreift, nicht möglich. Die neue zVT im relevanten Anwendungsgebiet des mHSPC sieht Docetaxel als Komparator für die gesamte mHSPC Population, sowie Abirateron für das Hochrisiko-mHSPC, vor.

Im Rahmen der darauffolgenden, schriftlich erteilten Beratung des G-BA am 30. Juli 2019 wurde der Firma Janssen-Cilag GmbH folgendes nahegelegt:

*„Ausgehend hiervon ist aufgrund der mitgeteilten Änderung an der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier für die Nutzenbewertung ein Vergleich gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, ggf. mittels eines indirekten Vergleiches über einem geeigneten Brückenkompator. Die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie TITAN können hierbei auch im Rahmen eines indirekten Vergleichs für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V gewürdigt werden.“ (5)*

Basierend auf der zVT Änderung des G-BA ergibt sich für die Erstellung der vorliegenden Nutzenbewertung ein indirekter Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel. Um die bestmögliche Evidenz für den indirekten Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel darzustellen, wurde in Vorbereitung dieses Nutzendossiers ein Vertrag zwischen der Janssen-Cilag GmbH und der STAMPEDE Studiengruppe der University College London geschlossen, welcher den Zugang zu patientenindividuellen Daten und die Durchführung von spezifischen Analysen ermöglichte.

Der Vertrag zwischen der Janssen-Cilag GmbH und der STAMPEDE Studiengruppe regelt den Zugang, Umfang und die Spezifizierung der durchzuführenden Analysen (6). Dabei hat die Janssen-Cilag GmbH Zugang zu den patientenindividuellen Daten der Studienarme A (Standard of Care/ADT) und C (Docetaxel) erhalten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse der parallel randomisierten Studienpopulation des Vergleichs A (Standard of Care/ADT) gegen C (Docetaxel) herangezogen.

Darüber hinaus wird auch die direkte Evidenz aus der pivotalen Zulassungsstudie TITAN, in welcher die Intervention Apalutamid und ADT gegen die Kontrolle Placebo und ADT verglichen wird, dargestellt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden **patientenrelevante Endpunkte** im Anwendungsgebiet des Prostatakarzinoms betrachtet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die in diesem Nutzendossier zur **Bewertung des Zusatznutzens patientenrelevanten Endpunkte** sind das *Gesamtüberleben*, *radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS)* als Surrogatendpunkt, *die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*, *Zeit bis zur Schmerzprogression (gemäß Brief Pain Inventory, BPI)*, *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch*, *Skelettbezogene Ereignisse (SRE)*, *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression*, *EuroQoL-5D Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)*, *Functional assessment of cancer therapy-Prostate (FACT-P)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*, *Schwere UE Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch führen und UE*.

Zur Herleitung des Zusatznutzens für den Vergleich von Apalutamid gegenüber der zVT Docetaxel werden die Studie TITAN für Apalutamid und die Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED für Docetaxel betrachtet. Sofern möglich werden die Ergebnisse aus den Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED in einer Metaanalyse zusammengefasst, bevor sie indirekt mit der Studie TITAN verglichen werden.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister

erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der in diesem Dossier adressierten Fragestellung geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden daher wie folgt definiert.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für nutzenbewertungsrelevante Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Männer mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC)	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation laut Fachinformation von Apalutamid.
2	Intervention <sup>a</sup>	Apalutamid in Kombination mit ADT (Dosierungsschema laut Fachinformation von Apalutamid)	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, anderer Kombinationspartner)	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
		Konventionelle ADT mit Placebo <sup>a</sup>		Brückenkompator für indirekten Vergleich
3	Komparator	Docetaxel in Kombination mit ADT	Vergleichstherapie abweichend, Komparator entspricht nicht der zVT	Es handelt sich um die zVT gemäß Schreiben des G-BA zur zVT-Änderung
		Abirateron in Kombination mit ADT		
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet.	Es wird nicht mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 G-BA VerFO bilden patientenrelevante Endpunkte u.a. eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verlängerung des Überlebens, eine Nebenwirkung oder eine Verbesserung der Lebensqualität ab.
5	Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Studie ist keine RCT	gem. § 5 Abs. 3 VerFO ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib)
6	Studiendauer	nicht eingeschränkt	-	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindestdauer nicht praktikabel ist
7	Publikationstyp <sup>b</sup>	Studienbericht, Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	Keine Primärpublikation, Review	Die Kriterien des CONSORT Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der G-BA VerFO)
8	Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung

		Englisch	der Studie
<p>a: Für indirekte Vergleiche mussten Studien den entsprechenden Brückenkomparator an Stelle des zu bewertenden Arzneimittels als Intervention aufweisen.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Abs.: Absatz; VerfO: Verfahrensordnung</p>			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.



Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurden systematische bibliographische Literaturrecherchen durchgeführt. Da keine direkte Evidenz für Apalutamid gegenüber der zVT identifiziert werden konnte (Suchzeitpunkt: 19.12.2019), wurde auch nach RCT mit der zVT Docetaxel und Abirateron recherchiert. Auf der Suchoberfläche von Ovid® wurde jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* nach relevanten Treffern für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung gesucht. Für jede Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie unter Verwendung der spezifischen Thesauri und von Synonymen entwickelt. Die Suche nach RCT erfolgte in *Embase* mit dem Wong-Filter (7), in *MEDLINE* wurden die Zitate, die mit dem Wong-Filter identifiziert werden, mit denen vom Cochrane-Filter (8) gefundenen kombiniert. Die Suche wurde nicht auf Publikationszeitraum oder Publikationstyp eingeschränkt.

Die detaillierten Suchstrategien sind separat für die jeweilige Datenbank in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Zusätzlich zur bibliographischen Literaturrecherche wurden im Zeitraum vom 20.12.2019 bis 30.12.2019 Recherchen nach Studien für Apalutamid und Synonymen indikationsunabhängig in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), auf dem *WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP Search Portal: <http://apps.who.int/trialsearch>), dem *EU Clinical Trials Register* (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Register der Klinischen Prüfungen des *PharmNet.Bund* ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) durchgeführt. In den vier Datenbanken wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Zur Identifizierung von Studien zur Darstellung von indirekten Vergleichen und Durchführung von Meta-Analysen wurde mit Begriffen zur zVT Docetaxel und jeweiligen Synonymen gesucht.

Die detaillierten Suchstrategien sind für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

## Bibliographische Literaturrecherche

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte auf Basis der unter Abschnitt 4.2.2 angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Experten unabhängig voneinander. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion und eventuelle Hinzunahme eines dritten, unabhängigen Experten aufgelöst und ein Konsens gebildet.

In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Bei Unklarheiten wurde im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden bis zur Konsensfindung diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien (Tabelle 4-6) wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-11, Tabelle 4-136) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

## Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin bewertet. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachteten, wurden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien (Tabelle 4-6) wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-11, Tabelle 4-136) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

#### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

#### Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung, ggf. auch von Interimsanalysen- und nachträglichen Änderungen, werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

#### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige, potentiell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

#### Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und niedrig. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

#### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien undepidemiologischer

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die Herleitung des Zusatznutzens wird nach der systematischen Literaturrecherche Docetaxel ausgewählt, da es als alleinige zVT das gesamte Anwendungsgebiet abdeckt. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Apalutamid im mHSPC werden daher RCT von Apalutamid gegen ADT und Docetaxel gegen ADT zu Grunde gelegt. Zum einen erfolgt eine Darstellung der Zulassungsstudie TITAN, welche Apalutamid und ADT gegen eine Kontrollbehandlung mit Placebo und ADT vergleicht. Zusätzlich werden die RCT CHAARTED, GETUG-AFU 15 und STAMPEDE in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Die Bewertung erfolgt anhand der Items 2b bis 14 der CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Dazu werden Angaben zum genauen Studienziel, der jeweiligen Studien, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Intervention und die Charakteristika der Studienpopulation werden in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13, Tabelle 4-14, Tabelle 4-137, Tabelle 4-138, Tabelle 4-139, Tabelle 4-140, Tabelle 4-141 und Tabelle 4-142 dargestellt.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten*

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel, werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt.

- Demographische Charakteristika

- Alter (Altersgruppen: <65; 65-69; 70-74;  $\geq 75$ )
- Ethnie (Amerikanischer Indianer/ Ureinwohner Alaskas, Asiatisch, Schwarz/ afroamerikanisch, Weiß, Andere, Multipel, nicht berichtet)
- Volksgruppe (Spanisch oder lateinamerikanisch, Nicht spanisch oder lateinamerikanisch, nicht berichtet, Unbekannt)
- Gewicht
- Körpergröße

- Klinische und krankheitsspezifische Charakteristika

- Zeit von der Initialen Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)
- Zeit von der Diagnose der Metastase bis zur Randomisierung (in Monaten)
- Metastasenstatus bei Diagnose
- Gleason Score bei Diagnosestellung (< 7; 7; 8; 9; 10)
- BPI-SF Schmerz Score (schlimmster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden)
- ECOG Performance Status (0; 1; 2)
- Docetaxel Vorbehandlung (ja; nein)
- Ausmaß der Erkrankung bei Studienantritt (Knochen [ausschließlich Knochen]; Lymphknoten; Viszeral [Lunge; Leber]; Weichteile)

- Anzahl an Knochenläsionen bei Studienantritt ( $\leq 10$ ;  $>10$ )
- Subgruppen des mHSPC (high volume; low volume)

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

##### 4.2.5.2.2.1 Endpunkte

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT sind folgende Ergebnisse aus der Studie TITAN patientenrelevant und/ oder klinisch relevant:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben
  - Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)
- **Morbidität**
  - Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie
  - Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch
  - SRE
  - Zeit bis zur Prostata spezifisches Antigen (PSA)-Progression
  - Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)
  - Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression
  - EQ-5D VAS
  - Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory (BPI-SF)
  - Fatigue gemäß Brief Fatigue Inventory (BFI)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - FACT-P
- **Verträglichkeit**
  - Jegliche Unerwünschte Ereignisse



- *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*
- *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*
- *Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse*

Im Folgenden werden die in diesem Dossier diskutierten Endpunkte entsprechend ihrer Patientenrelevanz für die einzelnen Endpunktkategorien dargestellt.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

#### *Operationalisierung*

In der Studie TITAN wird der Endpunkt *Gesamtüberleben* definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

Das *Gesamtüberleben* wird in der Studie TITAN als dualer primärer Endpunkt erhoben. Die Gesamtüberlebenszeit gilt gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unabhängig von der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV § 5 Abs. 7). Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt ein herausragendes Therapieziel dar.

#### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunkts *Gesamtüberleben* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)***

#### *Operationalisierung*

In der Studie TITAN wird der duale primäre Endpunkt *rPFS* definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dokumentation einer radiographisch progressiven Erkrankung oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.

Radiographische Scans wurden je zum Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Randomisierung), zum Start vom 3. Zyklus (Woche 8), 5. Zyklus (Woche 16) und anschließend alle vier Zyklen (16 Wochen) durchgeführt. Die Tumor-Progression kann damit frühestens ab dem 3. Zyklus-Scan erfasst werden. Die Analysen der Scans zum 3. Zyklus wurden anhand der Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) Kriterien durchgeführt.

Eine radiographische Progression wird per Protokoll als eines der beiden folgenden Ereignisse definiert:

- Eine Progression von Läsionen im Weichteilgewebe, gemessen durch ein CT oder eine Magnetresonanztomographie (MRT), definiert durch die nach den PCWG2 Kriterien modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 Kriterien.
- Eine Radiologische Progression festgestellt durch Knochenscan:
  1. Bei Patienten, die im 3. Zyklus mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum Knochenscan zur Baseline aufgewiesen haben und bei denen diese beiden Knochenläsionen in einem weiteren, anschließendem Knochenscan nach mindestens sechs Wochen bestätigt wurden, gelten als progredient.  
Eine Progression wurde nach der im Folgenden beschriebenen 2+2 Regel angenommen:
    - Bei Patienten mit einem anschließenden, bestätigenden Knochenscan (mindestens sechs Wochen nach dem Knochenscan des 3. Zyklus), der mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus zeigte (mindestens 4 neue Läsionen im Vergleich zum Knochenscan zur Baseline), wurde eine radiographische Progression angenommen. Als Datum der Progression wird dann das Datum des Knochenscans im 3. Zyklus herangezogen.
    - Bei Patienten, die im anschließenden bestätigenden Knochenscan (mindestens sechs Wochen nach dem Knochenscan des 3. Zyklus) weniger als zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus auswiesen, wurde keine Progression angenommen. Um bei diesen Patienten eine radiographische Progression als bestätigt anzusehen, mussten sie in einem weiteren nachfolgenden Knochenscan mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus aufweisen. Als Datum der Progression wird dann das Datum des weiteren nachfolgenden Knochenscans (nach dem Knochenscan des 3. Zyklus und nach dem anschließenden Knochenscan nach mindestens sechs Wochen) herangezogen, in dem mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus bestätigt wurden.

2. Bei Patienten, deren Knochenscan im 3. Zyklus weniger als zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum Baseline-Scan aufwies, wurde kein daran anknüpfender bestätigender Knochenscan durchgeführt und es wurde keine Progression angenommen. Um eine radiographische Progression bei diesen Patienten zu bestätigen, mussten sie in einem nachfolgenden Knochenscan mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum Knochenscan zur Baseline aufweisen. Als Datum der radiographischen Progression ist dann das Datum des ersten nachfolgenden Knochenscans herangezogen worden, in welchem mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zur Baseline identifiziert wurden.

Die radiographische Progression wird anhand der durch die PCWG2 Kriterien modifizierten *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) Version 1.1 Kriterien durch eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) festgestellt (9). Bei den RECIST-Kriterien handelt es sich um eine Auflistung von definierten Regeln für die Bewertung von Viszeralen- und Lymphknotenmetastasen (fern und lokoregionär), welche das Ansprechen, die Stabilisierung und die Verschlechterung während einer Tumorerkrankung bestimmen.

Studienteilnehmer, die von der Studie zurücktreten (d.h. Studienteilnehmer, die ihr Einverständnis entziehen, die während der Beobachtungszeit verloren gehen [lost to Follow-Up]), oder die ohne dokumentierte Progression der Erkrankung eine neue systemische Anti-Tumortherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Tumorbewertung zensiert. Studienteilnehmer ohne Evidenz einer radiographischen, progressiven Erkrankung oder Todeseintritt, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Tumorbewertung zensiert. Sofern keine Tumorbewertung nach der Visite zur Baseline durchgeführt worden ist, wird der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

Das rPFS stellt einen kombinierten Endpunkt aus den Einzelpunkten „Tod“ und „Progression“ dar. Das Ereignis „Tod“ ist als solches per Definition patientenrelevant (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA).

Im Stadium des metastasierten, hormon-sensitiven Prostatakarzinoms stellt der Progress der Erkrankung in das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) eine Zäsur im Krankheitsverlauf dar, welche für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt als Indikator für den Erfolg bzw. Misserfolg der palliativ intendierten Behandlungssituation dient. Ziel der Therapie ist es, die Erkrankung im Stadium des mHSPC langfristig zu erhalten. Die Eskalation in das mCRPC Stadium bedeutet für den Patienten einen absehbaren Verlust einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise und geht einher mit dem absehbaren Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Beschwerden. Die Erhaltung des mHSPC-Stadiums und damit die Verzögerung der Progression bedeutet die Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung in das letztlich finale Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC), mit welchem i.d.R. immer Konsequenzen für das

Therapiemanagement verbunden sind und welches, gemäß S3-Leitlinie, als unheilbar eingestuft wird.

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national wie international geführter kontroverser Diskussionen (10-12). Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS (8). Als unstrittig kann jedoch die Bedeutung des Endpunkts innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik gelten. PFS wird von der *European Medicines Agency* (EMA) und der *US Food and Drug Administration* (FDA), neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben, als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (10, 12). Aus den genannten Gründen wird das rPFS in diesem Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen.

In Abschnitt 4.5.4 dieses Moduls findet sich die Darstellung einer Surrogatvalidierung für rPFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben. Mit dieser kann gezeigt werden, dass das rPFS im metastasierten Prostatakarzinom als validiertes Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben angesehen werden kann. Die dabei verwendete Methodik basiert auf aggregierten Daten und verwendet eine Metaregression mit zufälligen Effekten sowie das Konzept des sogenannten Surrogat-Threshold-Effekt (STE). Der STE entspricht dabei dem minimalen Behandlungseffekt auf das rPFS, welcher beobachtet werden muss, um mit ausreichender Sicherheit einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben vorhersagen zu können. Eine in der Vergangenheit durchgeführte Simulationsstudie von Schürmann & Sieben zeigt, dass bei fehlenden Individualdaten die Metaregression mit zufälligen Effekten eine konservative Schätzung des STE erlaubt (13).

Im Abschnitt Surrogatvalidierung dieses Dokuments wird dargelegt, dass es sich bei dem Endpunkt rPFS im metastasierten Prostatakarzinom um ein validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben handelt. Die durchgeführte Surrogatvalidierung im metastasierten Prostatakarzinom lässt mit ausreichender Sicherheit den Schluss zu, dass die Surrogat-Eigenschaft von rPFS für das Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet gegeben ist und damit rPFS für den patienten-relevanten Endpunkt *Gesamtüberleben* im hier aufgeführt Setting herangezogen werden kann.

#### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunktes *rPFS* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Morbidität**

#### ***Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie***

### *Operationalisierung*

Die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom, die dem Patienten verabreicht wird. Studienteilnehmer, bei denen keine zytotoxische Chemotherapie zum Zeitpunkt der Auswertung initiiert wurde, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch keine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben, zensiert.

### *Patientenrelevanz*

Die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird als sekundärer Endpunkt in der Studie TITAN erhoben. Der Beginn einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des mHSPC bedeutet regulär einen gravierenden Einschnitt in das Leben der Patienten. Neben den physischen Belastungen, welche u.a. aus den Zyklen einer Chemotherapie resultieren, liegt ein besonderes Risiko in den potentiell auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen, welche zwar selten in Erscheinung treten, jedoch bei Auftreten lebensbedrohliche Komplikationen mit sich bringen können (14-16). Für Patienten, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs des fortgeschrittenen/ metastasierten Prostatakarzinoms befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium in der Regel gar nicht oder nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, ist die Verzögerung der Behandlung mit einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie, die insbesondere mit bekannten, relevanten myelosuppressiven Nebenwirkungen, sowie in der Regel mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von direkter Relevanz (17). Darüber hinaus stellen die mit der Chemotherapie verbundenen zahlreichen Behandlungs- und Kontrolltermine eine zusätzliche Belastung für den Patienten dar. Aus den genannten Gründen handelt es sich bei dem Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um eine Therapieentscheidung, die einer besonderen Abwägung bedarf.

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* in Nutzenbewertungsverfahren ist, ähnlich wie der Endpunkt rPFS, Gegenstand kontroverser Diskussionen (18). Aufgrund der nachweisbaren Verzögerung von belastenden Konsequenzen sowie relevanten, potenziell auftretenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie, die bei Auftreten unbestritten den Gesundheitszustand der Patienten schwer beeinträchtigen können, kann von einer direkten Patientenrelevanz ausgegangen werden.

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunktes *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch***

### *Operationalisierung*

Die *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* wurde in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung, bis zum ersten bestätigten Opioid-Gebrauch. Für Studienteilnehmer, die in die Studie ohne bisherige Opioid-Therapie eintreten, wird der chronische Opioid-Gebrauch definiert als Verabreichung von Opioid-Analgetika, welche  $\geq 3$  Wochen oral oder  $\geq 7$  Wochen als nicht-orale Formulierungen verabreicht werden. Für Studienteilnehmer, die bei Studieneintritt bereits Opioide erhielten, wird ein chronischer Opioid-Gebrauch definiert als ein  $\geq 30\%$  Anstieg in der totalen täglichen Dosis an Opioid-Analgetika, welche  $\geq 3$  Wochen oral oder  $\geq 7$  Wochen als nicht-orale Formulierungen verabreicht werden. Studienteilnehmer ohne chronischem Opioid-Gebrauch zum Zeitpunkt der Analyseauswertung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein chronischer Opioid-Gebrauch vorlag, zensiert.

### *Patientenrelevanz*

Der Krankheitsverlauf des mHSPC kann mit starken Schmerzen verbunden sein, welche in der Regel auf Knochenmetastasen zurückzuführen sind (19-21). Bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes in Folge einer Progression der Erkrankung und einer einhergehenden Verschlimmerung der Schmerzen oder Auftreten neuer Schmerzen, die nur mit einer Opioid-Therapie behandelt werden kann, wird in Absprache mit dem Arzt eine Opioid-Therapie begonnen oder intensiviert. Da Schmerzen, welche mit Opioiden behandelt werden müssen, für den Patienten unmittelbar spürbar sind, stellt der Opioid Gebrauch einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der Beginn oder Intensivierung einer Opioidtherapie stellt ein Messinstrument für das Auftreten eines schweren und beeinträchtigenden Schmerzes dar. Eine Opioid-Therapie wird begonnen, wenn die Schmerzen der Patienten mit einem nicht-opiathaltigen Medikament nicht mehr ausreichend kontrolliert werden können. Die Einleitung einer Opioid-Therapie ist demnach an ein direkt patientenrelevantes Symptom – nämlich den Schmerz – gekoppelt.

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunktes *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

## ***Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis***

### *Operationalisierung*

Die *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Auftretens einer symptomatischen pathologischen Fraktur, einer Rückenmarkskompression, einer Knochenbestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen. Studienteilnehmer, die kein skelettbezogenes Ereignis zum Zeitpunkt der Analyseauswertung erfahren haben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein skelettbezogenes Ereignis vorlag, zensiert.

### *Patientenrelevanz*

In der Studie TITAN sind die skelettbezogenen Ereignisse im Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* als klinische oder pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, palliative Bestrahlung am Knochen oder chirurgische Eingriffe am Knochen definiert. Bei 70-90% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom treten Knochenmetastasen auf (19, 20), welche zu skelettbezogenen Ereignissen führen können. Durch die im metastasierten Stadium obligate antihormonelle Behandlung (ADT) tritt eine erhöhte Demineralisierung des Skelettsystems auf, welche skelettbezogene Ereignisse zusätzlich fördern kann. Die Ereignisse betreffen den Patienten spürbar und beeinträchtigen dessen Lebensqualität massiv. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen bedeutet eine Verringerung der Morbidität, woraus sich eine direkte Patientenrelevanz ergibt.

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunktes *Zeit bis zum SRE* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

## ***Zeit bis zur PSA-Progression***

### *Operationalisierung*

Die *Zeit bis zur PSA-Progression* wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt einer PSA-Progression, gemäß den *Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)* Kriterien. Studienteilnehmer ohne eine PSA-Progression zum Zeitpunkt der Analyseauswertung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem keine PSA-Progression vorlag, zensiert.

### *Patientenrelevanz*

Die biochemische Progression des Prostatakarzinoms wird definiert als PSA-Progression und als gleichnamiger Endpunkt in der Studie TITAN erhoben. Die PSA-Progression dient unter definierten Bedingungen zur biochemischen Feststellung des Fortschreitens der Erkrankung vom Stadium des mHSPC in das finale Stadium des mCRPC und ist damit der terminale Marker des Therapieversagens. Da es sich bei dem Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* jedoch um einen Biomarker handelt, wird dieser in der zu bewerteten Indikation mHSPC als unterstützende Evidenz, ohne eigenständige Patientenrelevanz, herangezogen.

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunkts *Zeit bis zur PSA-Progression* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Zweites progressionsfreies Überleben (PFS2)***

#### *Operationalisierung*

Das *PFS2* wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum durch den Prüfarzt festgestellten Progress der Erkrankung während der ersten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie für das Prostatakarzinom oder bis zum Tod ungeachtet der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eingetreten ist. Studienteilnehmer ohne *PFS2* zum Zeitpunkt der Analyseauswertung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein *PFS2* vorlag, zensiert. Studienteilnehmer ohne eine nachfolgende Behandlung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein *PFS2* bestand, zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

Das *PFS2* wird als explorativer Endpunkt in der Studie TITAN dargestellt und gibt erste Hinweise darauf, ob bzw. wie die Wirksamkeit der im Studiensetting applizierten Folgetherapien (überwiegend Docetaxel, Abirateron und Enzalutamid), hinsichtlich einer weiteren Progression von der Therapie mit Apalutamid im mHSPC beeinflusst wird. Auf Basis dieser Informationen können erste Rückschlüsse gezogen werden, welchen Einfluss die Anwendung einer zusätzlichen Hormontherapie hat, welche die Verfügbarkeit alternativer Therapieoptionen und damit das Therapiearsenal im weiteren Verlauf der Erkrankung Prostatakarzinom deutlich vergrößert. Zudem kann der Endpunkt *PFS2* Hinweise darauf geben, wie erfolgreich der Einsatz von Apalutamid als innovative und potente Substanz im mHSPC ist und welche Auswirkungen der Einsatz auf den Erfolg in der gesamten Therapiestrategie haben kann, da der frühe Einsatz wiederum Auswirkungen auf spätere Therapieoptionen im Prostatakarzinom mit sich bringen könnte. Daher wird dieser Endpunkt unterstützend, jedoch ohne eigenständige Patientenrelevanz herangezogen.

#### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunkts *PFS2* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression***

#### *Operationalisierung*



Die *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Harnröhren- oder Blasenauslassobstruktion. Studienteilnehmer mit keiner symptomatischen, lokalen Progression zum Zeitpunkt der Analyseauswertung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie keine symptomatische, lokale Progression erfahren haben, zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

Die Entwicklung einer symptomatischen, lokalen Progression beinhaltet das lokoregionäre Fortschreiten der Erkrankung in Form einer Harnröhren- oder Blasenobstruktion.

Eine solche Harnröhrenobstruktion kann mit Schmerzen verbunden sein und wird somit direkt vom Patienten wahrgenommen (22, 23). Indirekte, durch den gestörten Harnfluss auftretende Symptome wie Harnwegsinfekte oder Nierenbeckenentzündungen, Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen können zum Teil schwerwiegende, lebensbedrohliche Komplikationen darstellen. Im Falle einer diagnostizierten Harnröhren- oder Blasenobstruktion wird eine medizinische Intervention oder ein chirurgischer Eingriff (z.B. das Legen eines Nephrostom oder Blasenkatheters) notwendig. Aus den genannten Gründen ergibt sich eine unmittelbare Patientenrelevanz für den Endpunkt.

#### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunkts *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***EQ-5D VAS***

#### *Operationalisierung*

Der *EQ-5D* ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender und standardisierter Fragebogen. Es handelt sich um ein generisches Instrument der Selbsteinschätzung zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es werden fünf Dimensionen abgefragt: Beweglichkeit/ Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/ körperliche Beschwerden, Angst/ Niedergeschlagenheit. Dabei hat jede Dimension drei Ausprägungen: 1= keine Probleme, 2= einige Probleme, 3= schwerwiegende Probleme. Das Instrument besteht aus zwei Teilen: der Nutzwertskala und der visuellen Analogskala (VAS).

Im Folgenden wird nur die VAS als patientenrelevanter Endpunkt berichtet: Die VAS ist wie ein Thermometer gestaltet, dessen Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen.

Die VAS des *EQ-5D* ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen.

Die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des *EQ-5D (VAS)* wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen einer minimalen klinisch relevanten Veränderung. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Der *EQ-5D-5L* wurde an jeweils einem Tag (je am letzten Tag, zu welchem der Fragebogen durchgeführt worden ist) in jedem Zyklus von Studienbeginn bis zum Zyklus 7 und danach alle 2 Monate bis zum Ende der Behandlung und während der Follow-Up-Phase in den Monaten 4, 8, 12 erhoben.

### *Patientenrelevanz*

Der Gesundheitszustand wird als sekundärer Endpunkt in der Studie TITAN erhoben. Er gilt als patientenrelevanter Endpunkt, da er die Auswirkungen einer Intervention auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt. Der Gesundheitsstatus wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (24).

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen das Erreichen definierter minimal klinischer Relevanzschwellen (oder minimal Clinical Important Difference, MCIDs) das Ereignis definiert.

Eine klinisch relevante Differenz des Werts der *EQ-5D (VAS)* wurde von Pickard et al. in onkologischen Indikationen mit Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt, wobei sowohl der ECOG Performance Status als auch FACT-G-Quantile als Anker dienten (25). Während die MCID bei der Validierung mit Hilfe des ECOG Performance Status bei 8 bis 12 Punkten lag, resultierte aus der Verwendung von FACT-G-Quantilen als Anker eine Spanne von 7 bis 10 Punkten.

Da die Beurteilung des ECOG Performance Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch den Patienten selbst erfolgt, wird insbesondere die Validierung mittels des ebenfalls patientenberichteten Endpunkts FACT-G als relevant erachtet und folglich die Schwellenwerte 7 und 10 Punkten als Kriterien für eine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands herangezogen. Tatsächlich wurden diese beiden Schwellenwerte bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen akzeptiert und für die vorliegende Analyse der Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung verwendet (26, 27).

### ***Schmerz gemäß Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)***

#### *Operationalisierung*

In der Studie TITAN wurde der *Schmerz gemäß BPI-SF* definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer Schmerzprogression.

Der Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* wurde folgendermaßen ausgewertet:

- *Stärkster Schmerz (Item 3)*  
Die Frage bezieht sich auf den stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden.
- *Durchschnittliche Schmerzintensität (Items 3, 4, 5 und 6)*  
Die Fragen beziehen sich auf den stärksten (Item 3), den geringsten (Item 4) innerhalb der letzten 24 Stunden sowie den durchschnittlichen (Item 5) und den jetzigen (Item 6) Schmerz.
- *Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g)*  
Die Fragen beziehen sich auf die allgemeine Aktivität (Item 9a), die Stimmung (Item 9b), das Gehvermögen (Item 9c), die normale Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9d), die Beziehung zu anderen Menschen (Item 9e), den Schlaf (Item 9f) und die Lebensfreude (Item 9g).

Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die  $\geq 4$  Wochen auseinanderliegen. Studienteilnehmer, die keine Schmerzprogression zum Zeitpunkt der Analyseauswertung erfahren, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu dem keine Schmerzprogression vorlag, zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

Der Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* ist ein patientenberichteter Endpunkt, bei dem Daten zum stärksten Schmerz (Schmerzprogression bzw. Schmerzveränderung), zur durchschnittlichen Schmerzintensität und zur Schmerzbeeinträchtigung erhoben werden. Da der Vermeidung, Verringerung oder späteren Verschlechterung von Schmerzen, sowie der Reduktion von schmerzbedingter Beeinträchtigung eine vom Patienten berichtete, relevante Symptomatik zu Grunde liegt handelt es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt.

#### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunktes *Schmerz gemäß BPI-SF* (stärkster Schmerz, durchschnittlicher Schmerz und Schmerzbeeinträchtigung) werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

Dargestellt werden die Ergebnisse des Endpunktes *Schmerz gemäß BPI-SF* jeweils als Zeit bis zur Verbesserung bzw. bis zur Verschlechterung. Definiert ist dies als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt, an dem die Veränderung eines Scores im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline einen gewissen klinisch relevanten Schwellenwert erreicht (MCID).

Für das Merkmal des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) wird indikationsübergreifend eine Veränderung um 30% als klinisch relevant angesehen (22, 23). In bisherigen Nutzenbewertungsverfahren wurden Responderanalysen mit einer MCID von  $\geq 2$  zur Bewertung herangezogen, sodass diese auch in diesem Verfahren für den BPI-SF verwendet werden (28, 29). (23).

Für die Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF Item 9a-9g) werden von Wong et al. MCIDs im Bereich von 1-4 vorgeschlagen. Diese basieren auf einer Studie zu Schmerzen, die durch Metastasen am Knochen hervorgerufen werden (30). Da es sich beim Indikationsgebiet mHSPC von Apalutamid auch um metastasierte Patienten handelt, werden der von Wong et al. vorgeschlagene MCID-Bereich von 1-4 zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung und der Verbesserung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3), der durchschnittlichen Schmerzintensität (BPI-SF Item 3-6) und der Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF Item 9a-9g) verwendet.

### ***Fatigue gemäß Brief Fatigue Inventory (BFI)***

#### *Operationalisierung*

Der Fragebogen BFI besteht aus drei Fragen zur Intensität der Fatigue und aus sechs Fragen zu den Auswirkungen von Fatigue auf die Fähigkeit des Patienten seinen Alltag zu bewältigen. Jede Frage verweist auf die letzten 24 Stunden als Bezugszeitraum und wird auf einer 11-Punkte-Skala (Range: 0 bis 10) bewertet, wobei höhere Werte mit höherer Fatigue-Stärke oder höherer Beeinträchtigung durch Fatigue verbunden sind. In Rahmen dieses Nutzendossiers werden zwei Fragenkomplexe des BFI dargestellt; Item 3 zur stärksten Fatigue und Item 4a-4f die Fatigue-Beeinträchtigung (31).

- *Stärkste Fatigue (Item 3)*  
Hier wird die stärkste Fatigue innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Intensitäts-Skala von 0 (keine Fatigue) bis 10 (schlimmste vorstellbare Fatigue) bewertet.
- *Fatigue-Beeinträchtigung (Item 4a-4f)*  
Hier werden die Auswirkungen von Fatigue bewertet.

Bei jeder Frage soll der Patient bewerten, inwieweit Fatigue einen anderen funktionalen Aspekt seines Lebens beeinträchtigt (z.B. allgemeine Aktivität, Stimmung, normale Arbeit, Beziehungen zu anderen Menschen, etc.). Diese Abschätzung bezieht sich auf die vergangenen 24 Stunden und wird gemessen auf einer Skala von 0 (nicht beeinträchtigt) bis 10 (völlig beeinträchtigt).

#### *Patientenrelevanz*

Eine häufig auftretende Begleiterscheinung des Prostatakarzinoms und dessen Behandlung ist ein Erschöpfungszustand (Fatigue), der für die betroffenen Patienten sehr belastend sein kann

(32). Die Erhebung der Daten zu dem Endpunkt *Fatigue gemäß BFI* erfolgt durch den Brief Fatigue Inventory (BFI) Fragebogen. Aufgrund der spürbaren Symptome des Erschöpfungszustandes (wie Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und ein gestörtes Schlafmuster) ergibt sich eine unmittelbare Patientenrelevanz für diesen Endpunkt.

#### *Darstellung/ Methodik*

Für die Bewertung der klinisch relevanten Verbesserung und Verschlechterung der Fatigue werden für die *stärkste Fatigue (Item 3)* und die *Fatigue-Beeinträchtigung (Item 4a-4f)* Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Dabei werden für die *Stärkste Fatigue (BFI Item 3)* die MCIDs von 2, 3 und 6 verwendet. Für die *Fatigue-Beeinträchtigung (Item 4a-4f)* werden die MCIDs von 1,5, 3 und 6 verwendet. Die Auswahl der Schwellenwerte basiert auf früheren Bewertungen, in denen die MCID von 3 Punkten (entsprechend einer Verbesserung/ Verschlechterung der schlimmsten Fatigue um einen Schweregrad), sowie die MCID von 6 Punkten (entsprechend einer Verbesserung/ Verschlechterung der schlimmsten Fatigue um zwei Schweregrade) anerkannt wurden (11).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***FACT-P***

##### *Operationalisierung*

Der Fragebogen *FACT-P* setzt sich aus fünf Subskalen zusammen: vier Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (*FACT-G*), der das physische Wohlbefinden (*Physical Well-Being*, PWB), das soziale Wohlbefinden (*Social/ Family Well-Being*, SFWB), das funktionale Wohlbefinden (*Functional Well-Being*, FWB) und das emotionale Wohlbefinden (*Emotional Well-Being*, EWB) umfasst, sowie eine Prostatakarzinom-spezifische Subskala (*Prostate Cancer Subscale*, PCS) (33). Der *FACT-P* Fragebogen ist mehrfach validiert und zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung. Die international bevorzugt eingesetzte Version ist Version 4, dessen Methodik im Manual des *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT) Measurement System beschrieben ist und in der Studie TITAN eingesetzt wird (34, 35).

In der Studie TITAN wird der *FACT-P* Fragebogen als Ganzes (*FACT-P Total*) und in seinen 5 Subskalen (PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS) ausgewertet. Zusätzlich werden die *schmerzbedingte Subskala* (Pain Related Subscale, PRS - bestehend aus drei Schmerzfragen aus PCS und einer Schmerzfrage aus PWB), der *Trial-Outcome-Index* (TOI; bestehend aus PWB mit FWB und PCS) und der *FACT-G*, eine indikationsübergreifende Form des *FACT-P* (*FACT-P* ohne PCS) dargestellt (34, 35).

Die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Endpunkts wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen einer minimalen

klinisch relevanten Veränderung. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

### *Patientenrelevanz*

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der Studie TITAN, der patientenberichtete *FACT-P* Fragebogen eingesetzt. Das Instrument wird international zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Prostatakarzinom-Therapie unterziehen, eingesetzt (36). Der *FACT-P* wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren als geeignetes Maß betrachtet, um die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität darzustellen. Bewertet wird, wie sich der Patient fühlt und wie er seine Funktionen/ Aktivitäten des täglichen Lebens wahrnimmt, so dass dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist. Zudem gilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität per Definition als patientenrelevant (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA).

Ähnlich wie die Morbidität aus verschiedenen Symptomen bestehen kann, umfasst das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch verschiedene Domänen, die in den Subskalen abgebildet werden. Die Subskalen des *FACT-G* stellen daher wichtige Domänen im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Jede einzelne Domäne kann als patientenrelevant und valide hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen werden.

### *Darstellung/ Methodik*

Dargestellt werden die Skalen jeweils als Zeit bis zur Verbesserung bzw. bis zur Verschlechterung. Definiert ist dies als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt, an dem die Veränderung eines Scores im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline einen gewissen klinisch relevanten Schwellenwert erreicht (MCID).

Die Ergebnisse der acht Einzelkomponenten und des *FACT-P Total* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen das Erreichen definierter MCIDs das Ereignis bestimmen. Folgende MCIDs werden dabei verwendet:

Die MCID für die Analyse des *FACT-P Total* von 10 Punkten entspricht der bereits in anderen Verfahren zum Prostatakarzinom (20) anerkannten MCID und wurde in der Studie Cella et al. 2009 (37) untersucht.

Die MCID für die Subklassen *PWB*, *SFWB*, *EWB*, *FWB* und *PCS* (jeweils 3 Punkte) wurden ebenfalls in anderen Verfahren zum Prostatakarzinom (20) anerkannt und in der Studie von Webster, Cella et Yost 2003 (34) untersucht.

Die MCID für die Schmerz-spezifische Subskala PRS (2 und 3 Punkte) wurde in der Studie Cella et al. 2009 (37) untersucht.

Die MCIDs des *TOI* (5 bis 9 Punkte) wurden in der Studie Cella et al. 2009 (37) untersucht. Im vorliegenden Dossier werden deshalb die MCIDs 5, 6 und 9 ausgewertet.

Die zwei MCIDs für die Kategorie *FACT-G* 5 bis 7 Punkte wurden in der Studie Cella et al., 2002 (38) und die MCID von 9 Punkten in der Studie Cella et al., 2003 (38) untersucht. In Verfahren anderer onkologischer Indikationen (11) wurde eine MCID-Range von 5-7 akzeptiert. Im vorliegenden Dossier werden deshalb die MCIDs 5, 7 und 9 ausgewertet.

Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen werden die Ergebnisse aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) dargestellt. Zur Bewertung der klinischen Relevanz des beobachteten Mittelwertunterschieds werden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form von Hedges'g dargestellt. Die Ergebnisse zu dieser Analyse finden sich im Abschnitt 4.2.5.6 .

## **Verträglichkeit**

### *Operationalisierung*

Die Erfassung der Unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgt nach den internationalen Standards und ist somit validiert. Bei der Kodierung der UE werden Bezeichnungen gemäß des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Coding Systems (Version 21) verwendet. Die Klassifizierung der Schweregrade der UE (Grade 1-5) erfolgt nach *den Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE; Version 4.03) des National Cancer Institute (NCI) (39). Die Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE, unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation, dokumentiert. Die unter Behandlung auftretenden UE (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE bzw. Jegliche UE) sind Ereignisse, die bei oder nach der ersten Gabe bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Behandlungsmedikation auftreten oder sich verschlimmern. Zur transparenten Darstellung der Verträglichkeit werden neben den Gesamtraten der UE auch UE auf Ebene der nach MedDRA kodierten *System Organ Classes* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) dargestellt. Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 21.0 von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt. Die Darstellung der UE erfolgt zunächst in den Hauptkategorien der Verträglichkeit *Jegliche UE*, *SUE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und *UE, die zum Therapieabbruch führen*.

Die Darstellung der UE auf Ebene von SOC und PT erfolgt folgendermaßen:

- *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$ , aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm
- *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm
- *Schwerwiegende UE* mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm
- *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert*

Darüber hinaus erfolgt die Darstellung der *UE von speziellem Interesse*, welche in der Zulassungsstudie von Apalutamid präspezifiziert worden sind und auf der MedDRA Version 21.0 basieren. Die a priori definierten *UE von speziellem Interesse* sowie im Protokoll bzw. Statistischen Analyseplan (SAP) prädefinierte SOC- bzw. PT-übergreifende UE-Auswertungen werden differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und hinsichtlich der Hauptgruppen *Jegliche UE*, *SUE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch führen*) analysiert und tabellarisch dargestellt.

#### *Patientenrelevanz*

Durch UE wird die Verträglichkeit der Therapie widerspiegelt. Neben der Schwere und der Häufigkeit von UE sind auch die Behandelbarkeit und Reversibilität von UE patientenrelevant.

#### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse der UE zur Verträglichkeit werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.



**4.2.5.2.2.2 Darstellung der Endpunkte im Dossier**

Tabelle 4-7: Tabelle zur Darstellung der Endpunkte im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Operationalisierung</b>	<b>Analyse und Effektschätzer</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Ursache.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
rPFS	Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dokumentation einer radiographisch progressiven Erkrankung oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>Morbidität</b>		
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom, die dem Patienten verabreicht wird.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch	Zeit von der Randomisierung, bis zum ersten bestätigten Opioid-Gebrauch.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
SRE	Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Auftretens einer symptomatischen pathologischen Fraktur, einer Rückenmarkskompression, einer Knochenbestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
Zeit bis zur PSA-Progression	Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt einer PSA-Progression, gemäß PCWG2 Kriterien.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
PFS2	Zeit von der Randomisierung bis zum durch den Prüfarzt festgestellten Progress der Erkrankung, während der ersten nachfolgenden Anti-Tumortherapie für das Prostatakarzinom oder bis zum Tod ungeachtet der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eingetreten ist.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression	Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Harnröhren- oder Blasenauflassobstruktion.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>

<b>Endpunkt</b>	<b>Operationalisierung</b>	<b>Analyse und Effektschätzer</b>
EQ-5D VAS	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> der EQ-5D-VAS Verbesserung <sup>a</sup> der EQ-5D-VAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>• MCID: 7 und 10 Punkte</li> </ul>
Schmerz gemäß BPI		
Schmerz gemäß BPI - Stärkster Schmerz (Item 3)	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> des stärksten Schmerzes (BPI 3) Verbesserung <sup>a</sup> des stärksten Schmerzes (BPI 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier Kurve</li> <li>• MCID: 1, 2, 3 und 4 Punkte</li> </ul>
Schmerz gemäß BPI - Schmerzintensität (Item 3-6) d.h. Stärkstem Schmerz (Item 3) Geringstem Schmerz (Item 4) Durchschnittlichem Schmerz (Item 5) Momentaner Schmerz (Item 6) Ø aus Item 3-6	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> der Durchschnittliche Schmerzintensität (Item 3-6) Verbesserung <sup>a</sup> der Schmerzintensität (Item 3-6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier Kurve</li> <li>• MCID: 1, 2, 3 und 4 Punkte</li> </ul>
Schmerz gemäß BPI - Schmerzbeeinträchtigung (Item 9a-9g) d.h. Allgemeine Aktivität (9a) Stimmung (9b) Gehvermögen (9c) Normale Arbeit/ Belastbarkeit (9d) Beziehung zu anderen Menschen (9e) Schlaf (9f) Lebensfreude (9g) Ø aus BPI 9a-9g	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> der Schmerzbeeinträchtigung (BPI 9a-9g) Verbesserung <sup>a</sup> der Schmerzbeeinträchtigung (BPI 9a-9g)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier Kurve</li> <li>• MCID: 1, 2, 3 und 4 Punkte</li> </ul>
Fatigue gemäß BFI		
Fatigue gemäß BFI - Stärkste Fatigue (Item 3)	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> der stärksten Fatigue (BFI 3) Verbesserung <sup>a</sup> der stärksten Fatigue (BFI 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier Kurve</li> <li>• MCID: 2, 3 und 6 Punkte</li> </ul>

<b>Endpunkt</b>	<b>Operationalisierung</b>	<b>Analyse und Effektschätzer</b>
Fatigue gemäß BFI - Fatigue-Beeinträchtigung (BFI 4a-4f) d.h. Allgemeine Aktivität (4a) Stimmung (4b) Gehvermögen (4c) Normale Arbeit/ Belastbarkeit (4d) Beziehung zu anderen Menschen (4e) Lebensfreude (4f) Ø aus BFI 4a-4f	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> der Fatigue Beeinträchtigung (BFI 4a-4f) Verbesserung <sup>a</sup> der Fatigue Beeinträchtigung (BFI 4a-4f)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier Kurve</li> <li>• MCID: 1,5, 3 und 6 Punkte</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P		
FACT-P Total Score	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> des FACT-P Total Scores Verbesserung <sup>a</sup> des FACT-P Total Scores Mittelwertdifferenz: Mixed models repeated measures (MMRM): über die Zyklen 3, 6, 9 und 12 <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>• MCID: 10 Punkte</li> </ul>
FACT-P einzelne Subskalen Physisches Wohlbefinden (PWB) Soziales/ Familiäres Wohlbefinden (SWFB) Emotionales Wohlbefinden (EWB) Funktionales Wohlbefinden (FWB) Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> des PWB Verbesserung <sup>a</sup> des PWB Verschlechterung <sup>a</sup> des SFWB Verbesserung <sup>a</sup> des SFWB Verschlechterung <sup>a</sup> des EWB Verbesserung <sup>a</sup> des EWB Verschlechterung <sup>a</sup> des FWB Verbesserung <sup>a</sup> des FWB Verschlechterung <sup>a</sup> des PCS Verbesserung <sup>a</sup> des PCS <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>• MCID: 3 Punkte</li> </ul>
Schmerzspezifische Subskala (PRS)	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> der PRS Verbesserung <sup>a</sup> der PRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>• MCID: 2 Punkte und 3 Punkte</li> </ul>

<b>Endpunkt</b>	<b>Operationalisierung</b>	<b>Analyse und Effektschätzer</b>
Trial-Outcome-Index (TOI)	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> des TOI Verbesserung <sup>a</sup> des TOI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> MCID: 5, 6 und 9 Punkte
FACT-G	Zeit bis zum Ereignis: Verschlechterung <sup>a</sup> des FACT-G Verbesserung <sup>a</sup> des FACT-G	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> MCID: 5, 7 und 9 Punkte
<b>Verträglichkeit</b>		
Unerwünschte Ereignisse		
Darstellung in den Hauptkategorien der Verträglichkeit: Jegliche UE Schwerwiegende UE Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Zeit bis zum ersten Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
UE auf Ebene SOC und PT für folgende Kategorien: Jegliche UE $\geq 10\%$ Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit $\geq 0,5\%$ UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen mit einer Häufigkeit von mindestens 2 Patienten	Zeit bis zum ersten Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
UE von speziellem Interesse gemäß Studienprotokoll: Hautausschlag Stürze Frakturen Krampfanfall Hypothyreose	Zeit bis zum ersten Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Betrachtung der UE von speziellem Interesse über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit: Jegliche UE Schwerwiegende UE Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3) UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Zeit bis zum ersten Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<p>a: Gegenüber dem erhobenen Wert zur Baseline.</p> <p>b: Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der MMRM Analyse findet sich im Abschnitt 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.</p> <p>FACT-G= Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-P= Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate, MCID= Minimal clinical important difference, OR= Odds Ratio, OS=Overall Survival, RD= Risikodifferenz, RR= Relatives Risiko, VAS= Visuelle Analogskala</p>		

#### 4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Die in diesem Dossier aufgeführten Analysen für die TITAN und STAMPEDE Studie werden für Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auf Basis der ITT-Population und für die Verträglichkeit auf Basis der Safety-Population durchgeführt.

Alle Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sind als „Zeit bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses“ definiert und werden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Hazard Ratios, mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert werden zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet. Für die Studie TITAN wird stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq$  7 Monate vs.  $>$  7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Für die STAMPEDE Studie wird ein nicht stratifiziertes Cox-Modell verwendet.

Bei den in diesem Dossier aufgeführten Analysen für die Kategorie Verträglichkeit handelt es sich sowohl für die Studie TITAN als auch für die Studie STAMPEDE um zeitadjustierte Analysen, welche aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern im Interventions- und Kontrollarm, herangezogen werden (40). Bei den UE werden zudem die weiteren Effektschätzer OR, RR und RD neben dem HR dargestellt. Zur Interpretation der Ergebnisse werden lediglich das HR und der dazugehörige p-Wert herangezogen.

Bei den Analysen zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses werden Überlebenszeitkurven mit der Angabe zur Anzahl Patienten unter Risiko, sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Wenn nicht anders angegeben, werden Patienten ohne Ereignis zum letzten erfassten Zeitpunkt zensiert. Diese Analysemethoden gelten für alle Endpunkte.

Bei Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, d.h. dem EQ-5D VAS, BPI-SF, BFI und FACT-P wird mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zur Bewertung der klinischen Relevanz werden validierte und etablierte MCIDs im Rahmen von Responderanalysen für die Studie TITAN und die Studie STAMPEDE angewendet. Ergänzend dazu wird für den Endpunkt FACT-P total score im Abschnitt Indirekte Vergleiche, Abschnitt 4.2.5.6, ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit folgenden festen Effekten verwendet: Wert zu Studienbeginn, Erhebungszeitpunkt, Behandlung. Individuelle Patienten fließen als zufällige Effekte ein. Die Ergebnisse werden als Werte zu Studienbeginn und die Änderung im Vergleich zum Studienbeginn für jede Gruppe, sowie die Mittelwertedifferenzen zwischen den Gruppen dargestellt. Zur Bewertung der klinischen Relevanz des beobachteten Mittelwertunterschieds werden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form von Hedges'g dargestellt.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Die verwendete Methodik für die Surrogatvalidierung kann dem Abschnitt 4.5.4 entnommen werden.

Die verwendete Methodik für die Metaanalysen kann dem Abschnitt 4.2.5.3 entnommen werden.

Die verwendete Methodik für die indirekten Vergleiche kann dem Abschnitt 4.2.5.6 entnommen werden.

#### **4.2.5.2.4 Analyisierte Patientengruppen der TITAN Studie**

- Die ITT-Population (N=1052) beinhaltet alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der geplanten Behandlung ausgewertet, unabhängig davon, ob eine tatsächliche Behandlung erfolgte. Die ITT-Population wird herangezogen für die Analyse der Wirksamkeit, sowie der Darstellung von Patientencharakteristika.
- Die Safety-Population (N=1051) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal eine Prüfmedikation erhalten haben. Diese Gruppe wird für die Analyse der Verträglichkeit herangezogen.

Zur transparenten Darstellung des Patientenflusses und der analysierten Patientenpopulationen wird auf das Flow Chart (Anhang 4-E) verwiesen.

#### **4.2.5.2.5 Analyisierte Patientengruppen der STAMPEDE Studie**

Die Studie STAMPEDE ist eine multinationale, mehrstufige, mehrarmige, multizentrische, randomisierte Plattformstudie, bei der u.a. die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT im metastasierten (M1) und nicht-metastasierten (M0), hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen werden. Die Patienten können entweder neu-diagnostiziert sein, oder wurden vorab mit einer radikalen Radiotherapie oder einer Operation behandelt, weisen

nun jedoch Anzeichen einer Progression auf. Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral anhand eines computergestützten Algorithmus, entwickelt und betrieben durch die Medical Research Council Clinical Trials Unit am University College London (MRC CTU am UCL) (48, 56). Es erfolgte eine Stratifizierung nach randomisierendem Zentrum, Metastasen (M0 vs. M1), Lymphknotenbefall (N0 vs. NX vs. N+), Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung ( $\leq 69$  Jahre vs.  $\geq 70$  Jahre), ECOG Performance Status (0 vs. 1-2), ADT-Methode (Orchiektomie vs. Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonist vs. GnRH Antagonist vs. Maximum Androgen-Blockade [MAB]), regelmäßigem Aspiringebrauch oder Gebrauch von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID) (ja vs. nein), geplante Radiotherapie (ja vs. nein). Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie ohne Verblindung des Personals oder Patienten. Die in diesem Nutzendossier eingeschlossenen Analysen zur Studie STAMPEDE beinhalten lediglich metastastierte (M1) Patienten.

- Die ITT-Population (N=1086) beinhaltet alle randomisierten Patienten (M1). Die Patienten werden nach der geplanten Behandlung ausgewertet, unabhängig davon, ob eine tatsächliche Behandlung erfolgte. Die ITT-Population wird herangezogen für die Analyse der Wirksamkeit, sowie für alle Analysen zu patientenberichteten Endpunkten.
- Die Safety-Population (N=1059) beinhaltet alle randomisierten Patienten (M1), die mindestens einmal eine Prüfmedikation erhalten haben. Diese Gruppe wird für die Analyse der Verträglichkeit herangezogen.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3):177-188.

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Sofern möglich werden die Ergebnisse aus den Studien STAMPEDE, GETUG und CHARTED für die jeweiligen, gleichnamigen Endpunkte in einer Metaanalyse zusammengefasst, bevor sie in den indirekten Vergleich mit der Studie TITAN eingehen.

Es handelt sich bei den Studien STAMPEDE, GETUG und CHARTED jeweils um multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studien im Parallelgruppendesign.

Die Studien STAMPEDE, GETUG und CHARTED umfassen erwachsene Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom. In allen Studien wird Docetaxel mit ADT und gegen ADT verglichen. Eine Überprüfung der Patientencharakteristika zeigt, dass diese entsprechend vergleichbar sind. Ebenso weisen die Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Alle drei Studien werden als hinreichend vergleichbar angesehen, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudien bei überlappenden Endpunkten als geeignet erachtet wird.

---

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414):557-560.



Gemäß IQWiG-Methodenpapier erfolgt die Darstellung einer Metaanalyse in Form von Forest Plots, in denen die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive der Konfidenzintervalle aufgeführt sind (41). Prinzipiell werden Modelle mit festen und mit zufälligen Effekten eingesetzt. Im Fall sehr weniger Studien ( $n < 5$ ) kann eine auf einem Modell mit zufälligen Effekten basierende Meta-Analyse zu einem sehr breiten Konfidenzintervall führen, sodass eventuell keine Aussage über die Evidenzlage möglich ist. Es wird daher vonseiten des IQWiG empfohlen, ein Modell mit festen Effekten zugrunde zu legen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Bei dem Modell mit festen Effekten wird die Methode der Inversen der Varianz angewendet.

Für das Ausmaß der Heterogenität wird das  $I^2$ -Maß berichtet. Dabei wird gemäß IQWiG-Methodenpapier folgende Kategorisierung für die Heterogenität vorgenommen:

- wahrscheinlich unbedeutend [0 bis 40 %]
- mittelmäßig [30 bis 60 %]
- substantiell [50 bis 90 %]
- erheblich [75 bis 100 %]

Zur Überprüfung der Heterogenität wird die metaanalytische Zusammenfassung auf der Ebene der berichteten Endpunkte hinsichtlich des p-Wertes des Heterogenitätstests untersucht. Endpunkte mit einem p-Wert  $< 0,05$  weisen auf das Vorhandensein einer Heterogenität hin. (41)

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Hinsichtlich der Studie STAMPEDE wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Endpunktkategorie Verträglichkeit durchgeführt. Diese wurde anschließend auch für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE verwendet.

Eine methodische Beschreibung der Sensitivitätsanalyse zur Verträglichkeit der Studie STAMPEDE kann dem Abschnitt 4.3.1.3.1.13 entnommen werden.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

#### Subgruppenauswertung der Studie TITAN:

Folgende Subgruppen wurden im Statistischen Analyseplan (SAP) für die Co-Primären Endpunkte *Gesamtüberleben* und *rPFS* präspezifiziert und werden in diesem Dossier für alle betrachteten Endpunkte der Studie TITAN herangezogen:

- ECOG Performance Status zur Baseline (0; 1)

- Geographische Region (Nordamerika/ Europa; andere Länder)
- Nur Knochenmetastasen zur Baseline (ja; nein)
- Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein)
- Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ ;  $> 7$ )
- Docetaxel Vorbehandlung (ja; nein)
- Alter ( $< 65$ ;  $\geq 65 - 74$ ;  $\geq 75$ )
- PSA-Wert zur Baseline über dem Median (ja; nein)
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert zur Baseline über dem Normalwert (ja; nein)
- Alkalische Phosphatase (ALP)-Wert zur Baseline über dem Normalwert (ja; nein)
- mHSPC (high volume; low volume)\*
- Anzahl an Knochenläsionen ( $\leq 10$ ;  $> 10$ )

\*Die Definition von high-volume basiert auf der Studie CHAARTED und wird folgendermaßen definiert:

- 1) viszerale Metastase oder mindestens eine Knochenläsion – oder
- 2) mindestens 4 Knochenläsionen, mit mindestens einer Knochenläsion außerhalb der Wirbelsäule und des Beckens.

Low-volume mHSPC wird definiert als die Existenz von Knochenläsionen, welche nicht mit der Definition von high-volume übereinstimmen (35, 39, 42).

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut IQWiG-Methodenpapier (20) liegt bei einem p-Wert  $< 0,05$  im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet. Für den Fall, dass kein Beleg für eine signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (43) und in Anhang 4-G dargestellt.

### Subgruppenauswertung des Indirekten Vergleiches zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE:

Die folgenden Subgruppen konnten aus den vorhandenen Subgruppen der Studie TITAN sowie den vorhandenen Subgruppen der Studie STAMPEDE herangezogen werden und auf Basis des indirekten Vergleichs für die ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben, rPFS, Skelettbezogene Ereignisse) sowie für die Hauptkategorien der Verträglichkeit (Jegliche UE; Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUE) herangezogen werden:

- Alter (< 65;  $\geq 65 - 74$ ;  $\geq 75$ )
- PSA-Wert zur Baseline über dem Median (ja; nein)
- Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ ;  $> 7$ )
- Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein)
- Nur Knochenmetastasen zur Baseline (ja, nein)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP der Studie TITAN gewählt. Potentielle Unterschiede in den Effekten in den verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Ableitung von Interaktionseffekten wird ein auf dem Q-Test basierender p-Wert herangezogen. Für die Berechnung werden die innerhalb der Subgruppenkategorien mittels indirektem Vergleich ermittelten Effektschätzer bezüglich der Heterogenität bewertet. Für die Berechnung des Cochran's Q p-Wert wird das R Paket *meta* verwendet. Das Cochran's Q dient als Maß der Variabilität zwischen den Kategorien einer Subgruppe. Ein Niveau von  $\alpha < 0,05$  des Interaktionstests wird entsprechend der IQWiG Methoden 5.0 als Beleg gewertet (20). Sofern in einer Subgruppe ein signifikanter Interaktionsterm ermittelt wurde ( $p < 0,05$ ), werden die Ergebnisse innerhalb der Subgruppenkategorien aufgeführt, verglichen und bewertet.

### Subgruppenauswertung des Indirekten Vergleiches zwischen der Studie TITAN und der Metaanalyse der Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE:

Ergänzend dazu wird bei den Endpunkten *Gesamtüberleben* und *rPFS* im Zuge der Metaanalysen zwischen den Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE die folgende Subgruppe herangezogen und anschließend indirekt mittels dem Bucher Vergleich gegen die Studie TITAN verglichen:

- mHSPC (high volume; low volume)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP der Studie TITAN gewählt. Berechnungen und Bewertung erfolgen entsprechend dem im vorherigen Abschnitt dargestellten Verfahren. Ein Niveau von  $\alpha < 0,05$  des Interaktionstests wurde entsprechend der

IQWiG Methoden 5.0 als Beleg gewertet (20). Sofern in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ( $p < 0,05$ ), werden Ergebnisse innerhalb der Subgruppenkategorien aufgeführt, verglichen und bewertet. Die Methodik zur Metaanalyse kann dem entsprechenden Abschnitt dieses Moduls entnommen werden.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.<sup>(38-41)</sup>Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

#### Hintergrund der Studie TITAN zur Änderung der zVT und Ableitung des Zusatznutzens

Zu dem Anwendungsgebiet der Studie TITAN hat am 11. Februar 2015 ein Beratungsgespräch beim G-BA stattgefunden, in welchem der G-BA die konventionelle ADT im Sinne einer Kastration ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Bicalutamid oder Flutamid) als zVT definierte (1). Auf Basis dieser Erkenntnis wurde die pivotale Studie TITAN für das Anwendungsgebiet des mHSPC konzipiert, welche den Vergleich von Apalutamid in Kombination mit einer ADT zu Placebo in Kombination mit einer ADT, entsprechend der vom G-BA definierten zVT, beinhaltet. Die Studie TITAN wurde am 27. November 2015 gestartet und dient als Grundlage für den Zulassungsantrag in der Indikation metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC), welcher im zweiten Quartal 2019 bei der EMA eingereicht wurde.

Am 07. Dezember 2018 wurde seitens des G-BA die zVT für die Indikation des mHSPC geändert (2). Zum Zeitpunkt der Änderung der zVT war eine Veränderung des Studiendesigns in Form einer Anpassung des Kontrollarms oder die grundsätzliche Konzipierung einer neuen Studie, welche die neue zVT im Kontrollarm aufgreift, nicht möglich. Die neue zVT im relevanten Anwendungsgebiet des mHSPC sieht Docetaxel als Komparator für die gesamte mHSPC Population, sowie Abirateron für das Hochrisiko mHSPC vor.

Im Rahmen der darauffolgenden, schriftlich erteilten Beratung des G-BA am 30. Juli 2019 wurde der Firma Janssen-Cilag folgendes nahegelegt:

*„Ausgehend hiervon ist aufgrund der mitgeteilten Änderung an der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier für die Nutzenbewertung ein Vergleich gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, ggf. mittels eines indirekten Vergleiches über einem geeigneten Brückenkompator. Die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie TITAN können hierbei auch im Rahmen eines indirekten Vergleichs für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V gewürdigt werden.“ (5)*

Am 03. Februar 2020 hat der G-BA erneut eine Information über eine Änderung der zVT in der Beratungsanforderung 2014-B-126 zu Apalutamid im mHSPC übermittelt. Entsprechend der aktuellsten Information handelt es sich bei der zVT für Apalutamid zur Behandlung des metastasierten, Hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern um die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index  $\geq$  70%) oder um die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom) (3)). Es handelt sich somit um die gleiche Information wie zur Änderung vom 07. Dezember 2018, jedoch mit dem Unterschied, dass ein Verweis auf Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie entfällt. Hintergrund ist die Aufhebung der Ziffer XXVIII „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ der Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie gemäß Beschluss des G-BA vom 16. Januar 2020 (4).

Basierend auf der zVT Änderung des G-BA ergibt sich für die Erstellung der vorliegenden Nutzenbewertung ein indirekter Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel. Um die bestmögliche Evidenz für den indirekten Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel darzustellen, wurde in Vorbereitung dieses Nutzendossiers ein Vertrag zwischen der Janssen-Cilag GmbH und der STAMPEDE Studiengruppe der University College London geschlossen, welcher den Zugang zu patientenindividuellen Daten und die Durchführung von spezifischen Analysen ermöglicht hat.

Darüber hinaus wird auch die direkte Evidenz aus der pivotalen Zulassungsstudie TITAN, in welcher die Intervention Apalutamid und ADT gegen die Kontrolle Placebo und ADT verglichen wird, dargestellt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet des Prostatakarzinoms betrachtet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die in diesem Nutzendossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind das Gesamtüberleben, radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) als Surrogatendpunkt, die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Schmerzprogression (gemäß Brief Pain Inventory, BPI), Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch, Skelettbezogene Ereignisse (SRE), Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression, EuroQoL-5D Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS), Functional assessment of cancer therapy-Prostate (FACT-P), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE Common

*Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen.*

Zur Herleitung des Zusatznutzens für den Vergleich von Apalutamid gegenüber der zVT Docetaxel werden die Studie TITAN für Apalutamid und die Studien STAMPEDE, GETUG und CHARTED für Docetaxel betrachtet. Sofern möglich werden die Ergebnisse aus den Studien STAMPEDE, GETUG und CHARTED in einer Metaanalyse zusammengefasst, bevor sie indirekt mit der Studie TITAN verglichen werden.

#### Methodik des indirekten Vergleichs nach Bucher

Eine systematische Literaturrecherche (Datenstand: 30.12.2019) zeigte, dass für die Population der mHSPC keine direkten Vergleichsstudien verfügbar waren, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT gegenüber der neu definierten zVT Docetaxel für die gesamte Population des mHSPC herangezogen werden konnten. Aus diesem Grund wurde für die Indikation zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im zugelassenen Anwendungsgebiet von Apalutamid ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (44) durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich wurde Docetaxel als Komparator für das gesamte Anwendungsgebiet gewählt, mit dem Brückenkomparator ADT, wodurch eine Einschätzung der relativen Effektivität von Apalutamid versus Docetaxel ermöglicht werden soll. Die bibliografische Literaturrecherche sowie Studienregistersuche wurden wie in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben für den indirekten Vergleich durchgeführt.

Die verfügbare Evidenz wurde insbesondere für Docetaxel in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen als unzureichend bewertet. Um die bestmögliche Evidenz für den indirekten Vergleich von Apalutamid gegen Abirateron und Docetaxel darzustellen, wurde in Vorbereitung dieses Nutzendossiers ein Vertrag zwischen der Janssen-Cilag GmbH und der STAMPEDE Studiengruppe der University College London geschlossen, welcher den Zugang zu patientenindividuellen Daten und die Durchführung von spezifischen Analysen gewährleistet hat. Die durchzuführenden Analysen wurden in einem statistischen Analyseplan präspezifiziert (6).

Der zwischen der Janssen und STAMPEDE Studiengruppe geschlossene Vertrag regelt den Zugang, Umfang und die Spezifizierung der durchzuführenden Analysen. Dabei hat die Janssen-Cilag GmbH Zugang zu den patientenindividuellen Daten der Studienarme A (Standard of Care/ADT) und C (Docetaxel und ADT) erhalten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der parallel randomisierten Studienpopulation des Vergleichs A (Standard of Care/ADT) gegen C (Docetaxel und ADT) herangezogen.



Für die Endpunktkategorie Mortalität wurden die Endpunkte *Gesamtüberleben* und *rPFS* zunächst metanalytisch zwischen den Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE zusammengefasst und anschließend über die Methode nach Bucher adjustiert indirekt miteinander verglichen. Für das rPFS wird die STAMPEDE Studie lediglich in der Sensitivitätsanalyse hinzugezogen. Für die Endpunktkategorie Morbidität wird der Endpunkt *Skelettbezogene Ereignisse* zwischen der TITAN und STAMPEDE Studie adjustiert indirekt verglichen. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der Endpunkt *FACT-P Gesamtscore* herangezogen. Da dieser in der Studie STAMPEDE nicht erhoben wurde, werden die Daten aus der Studie CHAARTED herangezogen und mit den Daten der Studie TITAN nach der Bucher Methode verglichen. Darüber hinaus wird der Endpunkt QLQ-C30 aus der STAMPEDE und GETUG Studie berichtet.

Für die Endpunktkategorie Verträglichkeit werden die Hauptkategorien der Verträglichkeit Jegliche UE, Schwerwiegende UE und Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowohl übergeordnet, als auch die Ebene der SOC und PT - sofern in den beiden Studien TITAN und STAMPEDE korrespondierende SOC und PT vorlagen - verglichen. Im Zuge der Datenauswertung der Studie STAMPEDE wurde neben der Hauptanalyse zur Verträglichkeit, in welcher analog zur Studie TITAN treatment-emergent UE, d.h. UE bis 30 Tage nach Therapiebeendigung, eingeschlossen wurden, auch eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Innerhalb dieser Sensitivitätsanalyse werden alle auftretenden UE bis zum Beginn der Folgetherapie eingeschlossen. Diese wurde sowohl für die Hauptkategorien der Verträglichkeit, als auch auf der Ebene der SOC und PT durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TITAN (45, 46)	Ja	ja	Laufend	22,6 Monate Nachbeobachtungsdauer	Behandlungsarm: Apalutamid + ADT  Kontrollarm: Placebo + ADT

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-133 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 27.12.2019

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	nicht zutreffend

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d.h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

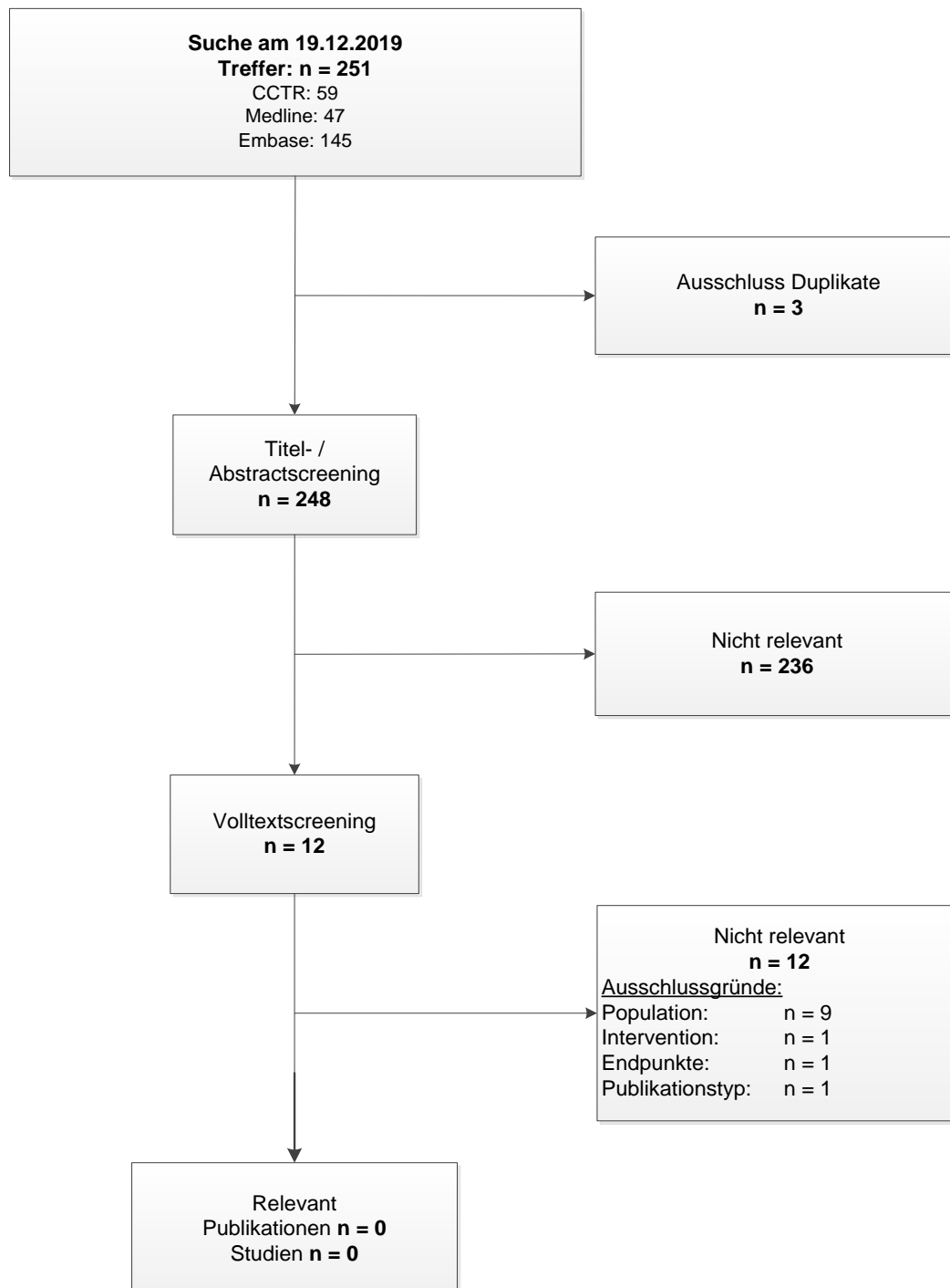


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Durch die bibliographische Literaturrecherche am 19.12.2019 wurde keine Publikation identifiziert, die allen definierten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) entsprach. Die Publikationen zur zulassungsbegründenden Studie TITAN, Chi et al. (2019) (35, 47) und Agarwal et al. (2019) (48) wurden aufgrund des unzutreffenden Komparators ausgeschlossen.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-133) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d.h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Durch die Studienregister-Recherchen am 27.12.2019 wurden keine zutreffenden Studien identifiziert.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich

der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
TITAN	Ja	Ja	Nein	Ja (49)	Ja NCT02489318 (45) Eudra-CT (2015-000735-32) (46)	Ja (35, 47, 48)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TITAN	RCT, doppelblind, parallel, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, multinational Phase III	Erwachsene, männliche Patienten mit metastasiertem (M1) hormon- sensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Apalutamid+ADT (n= 525) Placebo+ADT (n= 527)	Datenschnitt vom 23.11.2018  <u>Screening-Phase:</u> Bis zu ≤ 28 Tagen vor Randomisierung  <u>Behandlungsphase:</u> 28-Tages- Behandlungszyklen bis zur Krankheitsprogressio n, Entzug der Zustimmung oder unannehmbaren behandlungs- assoziierten Toxizität  <u>Nachbeobachtung:</u> 1. Besuch innerhalb von 30 Tagen, nach Gabe der letzten Studienmedikation	Multizentrisch in 23 Ländern: Russland, Ukraine, China, Brasilien, USA, Süd-Korea, Japan, Türkei, Mexiko, Argentinien, Großbritannien, Italien, Tschechien, Kanada, Ungarn, Spanien, Polen, Deutschland, Frankreich, Schweden, Israel, Australien, Rumänien  09.12. 2015 – laufend	<u>Co-primäre Endpunkte:</u> OS, <i>rPFS</i>  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie,</i> <i>Zeit bis zum chronischen Opioid- Gebrauch,</i> <i>Zeit bis zu einem Skelettbezogenen Ereignis (SRE),</i> <i>Verträglichkeit</i>  <u>Weitere Endpunkte:</u> <i>Zeit bis zur PSA- Progression,</i> <i>PFS2,</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Danach: alle vier Monate bis zum Tod, zur Rücknahme der Einverständnis-erklärung, zum Lost-to-Follow-Up oder bis zum Studienende.		<i>Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression, Schmerz gemäß BPI, Fatigue gemäß BFI, Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</i>
				<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer</u> Apalutamid + ADT: 16,67 (SD: 7,946) Monate Placebo+ADT: 19,02 (SD: 7,778) Monate		
				<u>Mediane Behandlungsdauer:</u> Apalutamid + ADT: 20,47 Monate [0,0; 34,2] Placebo + ADT: 18,3 Monate [0,1; 34,0]		
				<u>Mediane Beobachtungsdauer:</u> 22,7 Monate		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
ADT=Androgendeprivationstherapie, BFI=Breif Fatigue Inventory, BPI=Brief Pain Inventory, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized control trial), SD=Standardabweichung (engl. standard deviation), VAS=Visuelle Analogskala (engl. visual analogue scale)						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Kontrollarm	Weitere Behandlungscharakteristika
TITAN	Apalutamid 240 mg (4x 60 mg Tabletten) + GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	Placebo 240 mg (4x 60 mg Tabletten) + GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	<u>Medikation, die möglicherweise mit Apalutamid interagiert:</u> - CYP3A4 Inhibitoren und Arzneimittel mit einem ähnlichen therapeutischen Index, welche mit CYP3A4 metabolisiert sind (Apalutamid ist ein Induktor von CYP3A4) - CYP2C8 Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) - Bei Warfarin soll Prothrombin/ internationale normalized ratio (INR) überprüft werden und eine entsprechende Dosisanpassung von Warfarin stattfinden  Der gleichzeitige Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen bzw. kurzzeitiger Gebrauch ( $\leq 4$ Wochen) wird erlaubt, sofern klinisch indiziert, allerdings muss schnellstmöglich eine Verringerung vollzogen werden

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika ITT-Population	A+ADT N=525	P+ADT N=527	Total N=1052
<b>Demografische Charakteristika</b>			
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
Mittelwert	68,9	67,9	68,4
Median	69,0	68,0	68,0
Min; Max	(45; 94)	(43; 90)	(43; 94)
Standardabweichung	8,11	8,42	8,28
<b>Altersgruppe (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
<65	149 (28,4%)	182 (34,5%)	331 (31,5%)
65-69	136 (25,9%)	108 (20,5%)	244 (23,2%)
70-74	107 (20,4%)	124 (23,5%)	231 (22,0%)
$\geq 75$	133 (25,3%)	113 (21,4%)	246 (23,4%)
<b>Geschlecht (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
männlich	525 (100%)	527 (100%)	1052 (100%)
<b>Ethnie (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amerikanischer Indianer/ Ureinwohner Alaskas	6 (1,1%)	13 (2,5%)	19 (1,8%)
Asiatisch	119 (22,7%)	110 (20,9%)	229 (21,8%)
Schwarz/ afroamerikanisch	10 (1,9%)	9 (1,7%)	19 (1,8%)
Weiß	354 (67,4%)	365 (69,3%)	719 (68,3%)
Andere	24 (4,6%)	22 (4,2%)	46 (4,4%)
Multipel	1 (0,2%)	0	1 (0,1%)
nicht berichtet	11 (2,1%)	8 (1,5%)	19 (1,8%)
<b>Volksgruppe (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
Spanisch oder lateinamerikanisch	88 (16,8%)	86 (16,3%)	174 (16,5%)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	425 (81,0%)	428 (81,2%)	853 (81,1%)
Nicht berichtet	9 (1,7%)	7 (1,3%)	16 (1,5%)
Unbekannt	3 (0,6%)	6 (1,1%)	9 (0,9%)
<b>Körpergewicht [kg]</b>	<b>N=520</b>	<b>N=523</b>	<b>N=1043</b>
Mittelwert	78,27	78,41	78,34
Median	76,60	77,00	76,90
Min; Max	(40,0; 141,0)	(40,7; 157,0)	(40,0; 157,0)
Standardabweichung	15,506	16,805	16,163
<b>Körpergröße [cm]</b>	<b>N=519</b>	<b>N=524</b>	<b>N=1043</b>
Mittelwert	171,34	172,00	171,67
Median	171,00	172,00	171,60
Min; Max	(147,0; 198,1)	(147,0; 194,0)	(147,0; 198,1)
Standardabweichung	7,981	7,954	7,971
<b>Prostatakarzinom: klinische Erkrankungscharakteristika</b>			
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)</b>	<b>N= 525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
Mittelwert	15,12	11,29	13,20
Median	4,11	4,04	4,04
Range	(0,5; 222,9)	(0,7; 341,4)	(0,5; 341,4)
Standardabweichung	31,797	26,195	29,175
<b>Zeit von der Diagnose einer Metastase bis zur Randomisierung (in Monaten)</b>	<b>N= 525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
Mittelwert	3,50	3,41	3,46
Median	2,63	2,69	2,66
Range	(0,5; 28,2)	(0,4; 27,1)	(0,4; 28,2)
Standardabweichung	2,971	2,430	2,712
<b>Metastasenstatus zur Diagnose [n (%)]</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>

M0	85 (16,2%)	59 (11,2%)	144 (13,7%)
M1	411 (78,3%)	441 (83,7%)	852 (81,0%)
MX	29 (5,5%)	27 (5,1%)	56 (5,3%)
<b>Tumorstadium (T-Klassifikation) [n (%)]</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
T0	1 (0,2)	0 (0,0)	
T1	41 (7,8)	27 (5,1)	
T2	146 (27,8)	110 (20,9)	
T3	210 (40,0)	225 (42,7)	
T4	76 (14,5)	105 (19,9)	
TX	51 (9,7)	60 (11,4)	
<b>Gleason-Score bei Diagnosestellung (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
<7	41 (7,8%)	39 (7,4%)	80 (7,6%)
7	133 (25,3%)	130 (24,7%)	263 (25,0%)
8	161 (30,7%)	154 (29,2%)	315 (29,9%)
9	165 (31,4%)	174 (33,0%)	339 (32,2%)
10	25 (4,8%)	30 (5,7%)	55 (5,2%)
<b>BPI-SF Schmerz Score (schlimmster Schmerz seit den letzten 24 Stunden)</b>	<b>N=503</b>	<b>N=513</b>	<b>N=1016</b>
Mittelwert	1,93	1,84	1,89
Median	1,14	1,00	1,00
Range	(0,0; 10,0)	(0,0; 9,4)	(0,0; 10,0)
Standardabweichung	2,190	2,127	2,157
<b>ECOG Performance Status</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
0	328 (62,5%)	348 (66,0%)	676 (64,3%)
1	197 (37,5%)	178 (33,8%)	375 (35,6%)
2	0	1 (0,2%)	1 (0,1%)
<b>Vorrausgehende Docetaxel Therapie</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
Nein	467 (89,0%)	472 (89,6%)	939 (89,3%)
Ja	58 (11,0%)	55 (10,4%)	113 (10,7%)
<b>Ausmaß der Krankheit beim Studieneintritt</b>			
Knochen	525 (100,0%)	527 (100,0%)	1052 (100,0%)
Nur Knochenmetastasen	289 (55,0%)	269 (51,0%)	558 (53,0%)
Lymphknoten	199 (37,9%)	219 (41,6%)	418 (39,7%)
Viszeral	56 (10,7%)	72 (13,7%)	128 (12,2%)
Lunge	47 (9,0%)	64 (12,1%)	111 (10,6%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Leber	12 (2,3%)	13 (2,5%)	25 (2,4%)
Weichteilgewebe	22 (4,2%)	27 (5,1%)	49 (4,7%)
<b>Anzahl an Knochenläsionen beim Studieneintritt</b>			
≤10	318 (60,6%)	331 (62,8%)	649 (61,7%)
>10	207 (39,4%)	196 (37,2%)	403 (38,3%)
<b>Erkrankungsumfang</b>			
High Volume	325 (61,9%)	335 (63,6%)	660 (62,7%)
Low Volume	200 (38,1%)	192 (36,4%)	392 (37,3%)
<b>Baseline Laborparameter</b>			
<b>PSA [ng/mL]</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>	<b>N=1052</b>
Mittelwert	60,26	55,97	58,11
Median	5,97	4,02	5,05
Range	(0,0; 2682,0)	(0,0; 2228,5)	(0,0; 2682,0)
Standardabweichung	210,688	198,998	204,829
<b>Hämoglobin [g/L]</b>	<b>N=522</b>	<b>N=521</b>	<b>N= 1043</b>
Mittelwert	135,20	135,19	135,19
Median	137,00	137,00	137,00
Range	(92,0; 186,0)	(91,0; 171,0)	(91,0; 186,0)
Standardabweichung	16,185	15,316	15,750
<b>Lactatdehydrogenase [U/L]</b>	<b>N=503</b>	<b>N=502</b>	<b>N= 1005</b>
Mittelwert	191,30	192,35	191,83
Median	178,00	179,00	179,00
Range	(88,0; 1248,0)	(85,0; 1514,0)	(85,0; 1514,0)
Standardabweichung	75,756	83,351	79,602
<b>Alkalischen Phosphatase [U/L]</b>	<b>N=523</b>	<b>N=525</b>	<b>N= 1048</b>
Mittelwert	201,85	199,41	200,63
Median	98,00	94,00	96,00
Range	(26,0; 5193,0)	(32,0; 3892,0)	(26,0; 5193,0)
Standardabweichung	361,310	328,472	345,088
<b>TSH (mIU/L)</b>	<b>N=524</b>	<b>N=526</b>	<b>N= 1050</b>
Mittelwert	2,11	2,14	2,12
Median	1,66	1,53	1,59
Range	(0,0; 50,3)	(0,0; 106,5)	(0,0; 106,5)
Standardabweichung	2,588	5,175	4,092
A+ADT= Apalutamid und ADT, ADT= Androgendeprivationstherapie, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, ITT= Intention-To-Treat, Max= Maximum, Min= Minimum, N= Anzahl der einbezogenen Patienten, P+ADT= Placebo und ADT, PSA= Prostata spezifisches Antigen, TSH= Thyreotropin			

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studie TITAN**

#### **Studiendesign**

Die Studie TITAN ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT vs. Placebo und ADT bei Patienten mit mHSPC verglichen wird. Studienteilnehmer, welche die Einschlusskriterien erfüllten und die Ausschlusskriterien nicht erfüllten, wurden nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) in einem 1:1 Verhältnis stratifiziert und randomisiert.

Als Co-primäre Endpunkte sind das *Gesamtüberleben (OS)* und das *radiographische Progressions-freie Überleben (rPFS)* definiert. Sekundäre Endpunkte sind die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*, die *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* und die *Skelettbezogenen Ereignisse (SRE)*. Weitere Endpunkte sind die *Zeit bis zur PSA-Progression*, das *zweite Progressionsfreie Überleben (PFS2)* und die *symptomatische lokale Progression*. Weitere Endpunkte sind die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *FACT-P*, der Gesundheitszustand via *EQ-5D (VAS)* und die Ermittlung von *Schmerzen gemäß BPI* und *Fatigue gemäß BFI*.

#### **Patientenpopulation**

Insgesamt wurden 1052 Patienten für die Studie herangezogen, von denen in den Apalutamid-Arm N=525 und in den Placebo-Arm N=527 Patienten mittels eines *Interactive Web Response Systems (IWRS)* in Form einer 1:1 Randomisierung in die ITT (Intention-to-treat) Population eingeteilt wurden. Ein bereits in den Behandlungsarm eingeschlossener Patient zog anschließend, jedoch noch vor Behandlungsbeginn, sein Einverständnis zurück. Somit umfasste die Safety-Population 1051 Patienten. Eingeschlossen wurden erwachsene männliche Patienten ( $\geq 18$  Jahre), die ein diagnostiziertes, metastasiertes Prostatakarzinom haben, das durch  $\geq 1$  Knochenläsion im Technetium-99m Knochenscan nachgewiesen und dokumentiert wurde. Der Start der ADT musste  $\geq 14$  Tage vor Randomisierung liegen. Die konkreten Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation sind dem Consort-Statement (Anhang 4-E) zu entnehmen.

#### **Randomisierung und Verblindung**

Die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS im Verhältnis 1:1 in den Apalutamid + ADT



oder Placebo + ADT Arm. Stratifiziert wird nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein), randomisiert wird zentral in die beiden Behandlungsgruppen.

Unter herkömmlichen Umständen wurde die Verblindung bis zur Beendigung der Studie nicht gebrochen. Die Entblindung der Studienteilnehmer wurde im Protokoll als spezifische Vorgehensweise vorgeschrieben, sofern das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) eine Empfehlung für eine Entblindung aussprach und der Sponsor dies akzeptierte. Die Entblindung der Studienteilnehmer wurde jedoch nur als spezifische Vorgehensweise vorgeschrieben, sofern ein Sicherheitsproblem den Behandlungsstatus des Patienten offenbart. In solchen Fällen konnte der Prüfarzt einen Notfall bestimmen und die Identität der Behandlung durch den Kontakt zum IWRS aufdecken. Die Empfehlung sieht vor, dass der Prüfarzt den Studiensponsor kontaktiert, um die entsprechende Situation zu diskutieren, bevor die Verblindung gebrochen wurde. Sofern die Verblindung gebrochen worden ist, musste der Studiensponsor unmittelbar benachrichtigt werden. Datum, Zeitpunkt und Begründung für die Entblindung wurden im IWRS dokumentiert und in den e-Case Report Form (eCRF) aufgenommen. Eine Entblindung konnte ebenfalls erfolgen, wenn Studienteilnehmer die Behandlung, aufgrund einer radiographischen Progression abgebrochen haben, da diese Information den Prüfarzt zur Einleitung einer neuen Therapiemaßnahme verleitete. Eine Entblindung eines Studienteilnehmers aufgrund einer radiographischen Progression konnte nur stattfinden, nachdem der Amtsarzt der Studie informiert wurde. Studienteilnehmer, deren Behandlung entblindet wurde, wurden von der weiteren Behandlungsphase ausgeschlossen und sind in die Nachbeobachtungsphase (follow-up) eingetreten.

#### Studiendauer und Studienmedikation

Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung, um die Eignung für die Studienteilnahme zu prüfen. Für die Überwachung und Einhaltung der Behandlung wurde ein Behandlungszyklus auf 28 Tage definiert. Apalutamid oder das entsprechende Placebo wurden oral, entsprechend einem kontinuierlichen, täglichen Dosierungsplan, mit einer Dosierung von 240 mg pro Tag verabreicht. Die Studienteilnehmer sind dazu angehalten worden, die Studienmedikation 240 mg Apalutamid (4 x 60 mg Tabletten) und ADT bzw. Placebo (4 Tabletten) und ADT oral einmal täglich mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Alle Studienteilnehmer, die keine chirurgische Kastration erhalten haben, erhielten und blieben auf einem stabilen Regime an ADT. Die Auswahl der ADT (GnRH-Agonist oder -Antagonist) lag im Ermessen des Prüfarztes und die Dosierung (d.h. Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung) wurde entsprechend der jeweiligen Verschreibungsinformation vorgenommen. Eine gleichzeitige Behandlung mit einem GnRH wurde im eCRF dokumentiert.

Die Studienteilnehmer erhielten die Behandlung in 28-Tage-Zyklen während der Behandlungsphase bis zur Erkrankungsprogression oder dem Erscheinen einer nicht akzeptierbaren, behandlungsbezogenen Toxizität. Nach dem Absetzen der Studienmedikation

hatten die Studienteilnehmer innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation einen Nachfolge-Besuch.

Die Studienteilnahme konnte vom Teilnehmer bereits vor Beendigung der Studie aus jedem der folgenden Gründe abgebrochen werden:

- Klinische Progression definiert als:
  - Verschlechterung des ECOG PS Status zu Grad 3 oder höher (mit Bezug zur Progression des Prostatakarzinoms)
  - Bedarf des Einleitens einer Maßnahme aufgrund einer Tumorprogression (auch in der Abwesenheit eines radiographischen Nachweises der Erkrankung)
    - Nachfolgende Anti-Tumortherapie für das metastasierte Prostatakarzinom
    - Radiotherapie für metastasierte Prostatakarzinom Läsionen
    - Chirurgische Eingriffe aufgrund von Komplikationen durch die Progression des metastasierten Prostatakarzinoms
    - Bedarf von chronischen Opioid-Analgetika
- Mehr als zwei Dosisreduktionen aufgrund von Grad 3 oder höheren behandlungsbezogenen UE
- Krampfanfall jeglichen Grades oder eine Neurotoxizität Grad 4
- Studienteilnehmer, deren Studienteilnahme aus jeglichem Grund entblindet wurde, jedoch keine IDMC Empfehlung zur Entblindung erhalten haben
- Sicherheitsgründe (z.B. UE), aufgrund derer der Prüfarzt der Meinung war, dass diese im besten Interesse des Studienteilnehmers zu einem Behandlungsabbruch führen sollten

Bildgebende Verfahren für die Bewertung einer radiographischen Progression wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruches oder des Nachfolge-Besuches durchgeführt. Die Studienmedikation wurde für diejenigen Studienteilnehmer fortgeführt, deren PSA-Wert ohne den Nachweis einer radiographischen oder klinischen Progression anstieg. Obwohl eine Vielzahl an PSA-Messungen im Rahmen der Studie durchgeführt worden ist, gilt eine Progression oder Veränderung des PSA-Wertes nicht als alleiniger Indikator für eine Erkrankungsprogression oder den Abbruch der Behandlung.

Sofern Studienteilnehmer die Studienmedikation vor Erkrankungsprogression abgebrochen haben, indizierte dies nicht den automatischen Rückzug der Studienteilnehmer aus der Studie. Im Falle eines Abbruchs der Studienmedikation aber keiner Rücknahme der

Einverständniserklärung für die Nachbeobachtung (follow-up), wurden die geplanten Beobachtungen entsprechend des Zeit- und Event-Plans der Nachbeobachtungsphase weitergeführt.

Folgende Gründe wurden für den Rückzug der Teilnahme eines Studienteilnehmers aus der Studie herangezogen:

- In der Nachbeobachtung verloren gegangen (lost to Follow-up)
- Rückzug der Einverständniserklärung für nachfolgende Datensammlungen
- Studie wurde vom Sponsor abgebrochen

Sofern ein Studienteilnehmer seine Einverständniserklärung vor Beendigung der Studie zurückgezogen hat, wurde der Grund für den Rückzug im eCRF dokumentiert. Eine bereits zugewiesene Studienmedikation wurde im Falle eines Rückzugs des betroffenen Studienteilnehmers, nicht wieder an einen anderen vergeben. Ergänzend wurden Studienteilnehmer, die sich aus der Studie zurückzogen, nicht durch neue Studienteilnehmer ersetzt.

#### Analysezeitraum

Initiiert wurde die Studie TITAN am 9. Dezember 2015 (Datum der schriftlichen Zustimmung zur Einverständniserklärung des ersten Patienten). Der letzte Patient gab am 29. Juni 2017 seine schriftliche Zustimmung zur Einverständniserklärung ab. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 23. November 2018 (49).

#### Patientencharakteristika

Insgesamt kann festgehalten werden, dass zu Studienbeginn die erhobenen demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zur Baseline sowie die Laborwerte zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen sind. Die Ergebnisse lassen sich der Tabelle 4-14 entnehmen.

Das Durchschnittsalter beträgt 68,9 Jahre im Behandlungsarm unter Apalutamid und ADT sowie 67,9 Jahre im Kontrollarm unter Placebo und ADT. Auch bezüglich Hautfarbe, Ethnie, Körpergewicht und Körpergröße sind die Daten der Patienten zwischen beiden Studienarmen ausgeglichen. Die durchschnittliche Zeit zwischen der initialen Diagnose und der Randomisierung liegt bei 15,12 Monaten im Behandlungsarm Apalutamid und ADT und bei 11,29 Monaten im Kontrollarm Placebo und ADT. 62,5% der Studienteilnehmer unter Apalutamid und ADT treten mit einem ECOG Performance Status von 0 in die Studie ein (37,5% mit einem ECOG von 1). Gleichermäßen treten 66,0% der Studienteilnehmer unter Placebo und ADT mit einem ECOG Performance Status von 0 in die Studie ein (33,8% mit einem ECOG von 1 und 0,2 mit einem ECOG von 2). Im Behandlungs- und Kontrollarm sind alle Patienten mit mindestens einer Metastase in die Studie TITAN eingeschlossen worden. Der Gleason Score zur Diagnose ist gleichverteilt in beiden Studienarmen. Mit 89,0% (N=382) im

Apalutamid und ADT-Arm und 89,6% (N=472) im Placebo und ADT-Arm war der Großteil der Studienpopulation nicht mit Docetaxel vorbehandelt.

Der PSA-Wert beträgt im Behandlungsarm 60,26 ng/mL und im Kontrollarm 55,97 ng/mL. Auch die Werte zum Hämoglobin, zur Laktatdehydrogenase, zur alkalischen Phosphatase und zum Thyreotropin (TSH) sind zwischen beiden Studienarmen gleichverteilt.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie TITAN wurde in 260 Zentren in 23 Ländern in Europa, Asien, Australien, Russland, Kanada und den Vereinigten Staaten durchgeführt. Rund 21,6% (N=114) der Patienten im Behandlungsarm Apalutamid und ADT und 21,0% (N=110) der Patienten aus dem Kontrollarm Placebo und ADT stammen aus Europa. Insgesamt befinden sich im Behandlungsarm 1,9% (N=10) Patienten und im Kontrollarm 1,3% (N=7) Patienten aus Deutschland. Die Mehrheit der Studienteilnehmer, 67,4% (N=354) in der Gruppe Apalutamid und ADT und 69,3% (N=356) in der Gruppe Placebo und ADT sind von weißer Ethnie. Aus den Subgruppenanalysen der Endpunkte ergeben sich keine Belege für pharmakokinetische oder -dynamische Unterschiede zwischen den Studienarmen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die vorliegende Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TITAN	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie TITAN ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT vs. Placebo und ADT im mHSPC verglichen wird. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert in einem 1:1 Verhältnis und wurde durch ein IWRS unterstützt. Mittels Stratifizierung nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU

vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte Patientencharakteristika niedrig gehalten. Durch die doppelte Verblindung ist weder den Patienten selbst, noch den Prüfarzten oder dem Prüfpersonal die Zuordnung der Patienten zu den Studienarmen möglich. Die Evaluation der Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren wurde bei circa (ca.) 60% aller Studienteilnehmer durch ein unabhängiges zentrales Labor überprüft. Eine Entblindung der Studie erfolgte erst durch die finale, unabhängige Beurteilung und Empfehlung des IDMC. Bevor die offizielle Entblindung der Studie TITAN eingeleitet wurde, wurden insgesamt 15 Studienteilnehmer (1,4%) entblindet (12 Studienteilnehmer im Kontrollarm (2,3%) und 3 Studienteilnehmer im Behandlungsarm (0,6%)), so dass aufgrund der geringen Anzahl von entblindeten Patienten an dieser Stelle von keiner Verzerrung durch eine vorzeitige Entblindung auszugehen ist. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Zudem erfolgte die Berichterstattung nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher als gering angesehen.

#### **4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mortalität		Morbidität									Lebensqualität	Verträglichkeit
OS	rPFS	zytotoxische Chemotherapie	Chronischer Opioid-Gebrauch	SRE	PSA-Progression	PFS2	Symptomatische lokale Progression	EQ-5D VAS	BPI	BFI	FACT-P	UE
<b>Studie TITAN</b>												
Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
OS= Gesamtüberleben, FACT-P= Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, SRE= Skelettbezogenes Ereignis, PFS2= zweites Progressionsfreies Überleben, BPI= Brief Pain Inventory (Schmerz), BFI= Brief Fatigue Inventory, rPFS= radiographisches progressionsfreies Überleben, VAS= Visuelle Analogskala, UE= unerwünschte Ereignisse												

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

##### 4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-17: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>In der Studie TITAN wird der Co-primäre Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyseauswertung am Leben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *OS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *OS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *OS* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *OS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.



*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt OS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
TITAN	Apalutamid + ADT	83/525 (15,8%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,51; 0,89] p=0,0056	0,0053
	Placebo + ADT	117/527 (22,2%)	NA [NA; NA]		

ADT = Androgendeprivationstherapie, n bzw. N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, HR = Hazard Ratio

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Für den Endpunkt *OS* sind in den vorliegenden Daten nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von ca. 22 Monaten (20,37 Monate unter Apalutamid und ADT; 22,93 Monate unter Placebo und ADT) insgesamt 83 (15,8%) Todesfälle im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 117 (22,2%) Todesfälle im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,67 [0,51; 0,89],  $p=0,0056$ . Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Apalutamid und ADT signifikant um 33% im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT gesenkt wird. Das mediane Überleben ist sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm noch nicht erreicht. Abbildung 2 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *OS* für die ITT-Population.

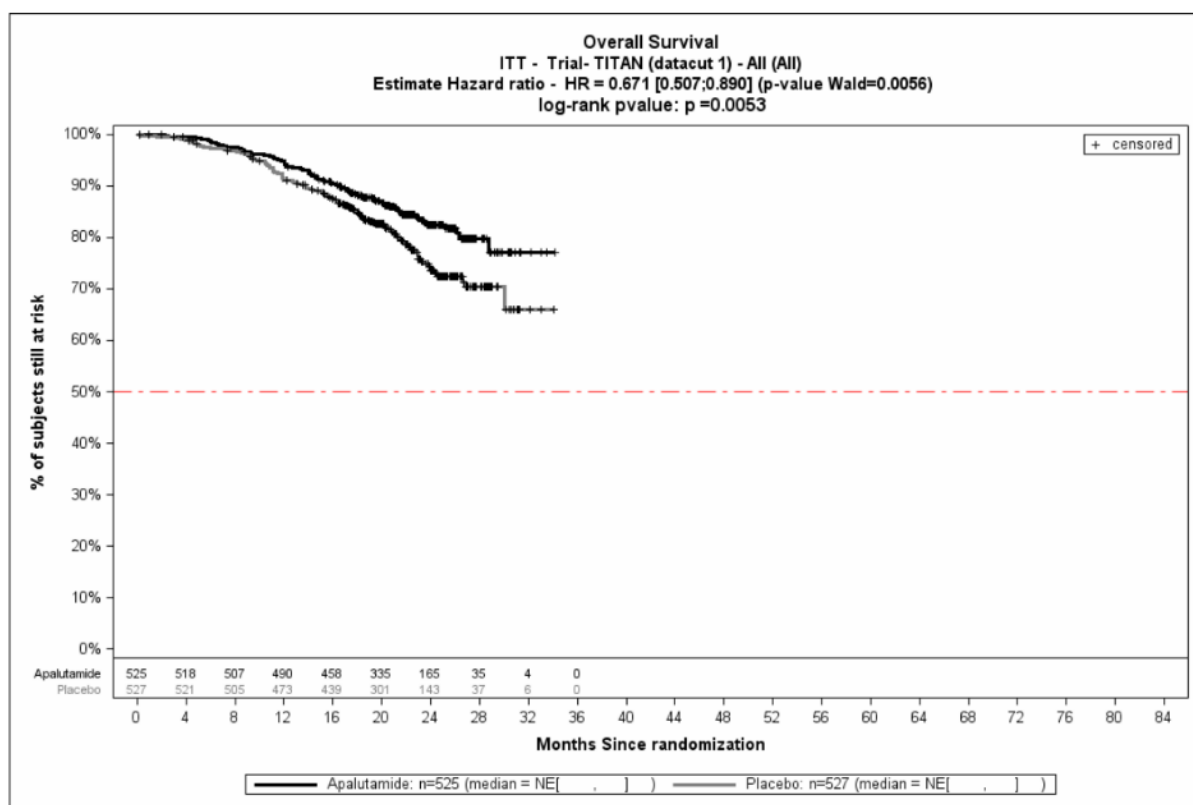


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve des *OS* aus TITAN

In der Gesamtschau demonstrieren die positiven Ergebnisse zum Endpunkt *OS* einen statistisch signifikanten Vorteil für Apalutamid und ADT gegenüber Placebo und ADT hinsichtlich der lebensverlängernden Wirksamkeit.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### 4.3.1.3.1.2 Mortalität – Radiographisches Progressions-freies Überleben (rPFS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von rPFS

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>In der Studie TITAN wird der Co-primäre Endpunkt rPFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dokumentation einer radiographisch progressiven Erkrankung oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.</p> <p>Radiographische Scans wurden je zum Screening (innerhalb von sechs Wochen vor Randomisierung), zum Start des 3. Zyklus (Woche 8), 5. Zyklus (Woche 16) und anschließend alle vier Zyklen (16 Wochen) durchgeführt. Eine Tumor-Progression wird im 3. Zyklus-Scan erfasst. Die Analysen der Scans zum 3. Zyklus wurden anhand der PCWG2 Kriterien durchgeführt.</p> <p>Eine radiographische Progression wird per Protokoll als eines der beiden folgenden Ereignisse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Progression von Läsionen im Weichteilgewebe, gemessen durch ein CT oder MRI, definiert durch die nach den PCWG2 Kriterien modifizierten RECIST 1.1 Kriterien.</li> <li>• Eine Radiologische Progression festgestellt durch Knochenscan: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bei Patienten, die im 3. Zyklus mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum Knochenscan zur Baseline aufgewiesen haben und bei denen diese beiden Knochenläsionen in einem weiteren, anschließendem Knochenscan nach mindestens sechs Wochen bestätigt wurden, gelten als progredient. Eine Progression wurde nach der im Folgenden beschriebenen 2+2 Regel angenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei Patienten mit einem anschließenden, bestätigenden Knochenscan (mindestens sechs Wochen nach dem Knochenscan des 3. Zyklus), der mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus zeigte (mindestens 4 neue Läsionen im Vergleich zum Knochenscan zur Baseline), wurde eine radiographische Progression angenommen. Als Datum der Progression wurde dann das Datum des Knochenscans im 3. Zyklus herangezogen.</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei Patienten, die im anschließenden, bestätigenden Knochenscan (mindestens sechs Wochen nach dem Knochenscan des 3. Zyklus) weniger als zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus auswiesen, wurde keine Progression angenommen. Um bei diesen Patienten eine radiographische Progression als bestätigt anzusehen, mussten sie in einem weiteren, nachfolgenden Knochenscan mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus aufweisen. Als Datum der Progression wird dann das Datum des Weiteren, nachfolgenden Knochenscans (nach dem Knochenscan des 3. Zyklus und nach dem anschließenden Knochenscan nach mindestens sechs Wochen) herangezogen, in dem mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus bestätigt wurden.</li> </ul> <p>2. Bei Patienten, deren Knochenscan im 3. Zyklus weniger als zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum Baseline-Scan aufwiesen, wurde kein daran anknüpfender, bestätigender Knochenscan durchgeführt und es wurde keine Progression angenommen. Um eine radiographische Progression bei diesen Patienten zu bestätigen, mussten sie in einem nachfolgenden Knochenscan mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum Knochenscan zur Baseline aufweisen. Als Datum der radiographischen Progression ist dann das Datum des ersten nachfolgenden Knochenscans herangezogen worden, in welchem mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zur Baseline identifiziert wurden.</p> <p>Die radiographische Progression wird anhand der durch die PCWG2 Kriterien modifizierten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 Kriterien durch eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) festgestellt (6). Bei den RECIST-Kriterien handelt es sich um eine Auflistung von definierten Regeln für die Bewertung von Viszeralen- und Lymphknotenmetastasen (fern und lokoregionär), welche das Ansprechen, die Stabilisierung und die Verschlechterung während einer Tumorerkrankung bestimmen.</p> <p>Studienteilnehmer, die von der Studie zurücktreten (d.h. Studienteilnehmer, die ihr Einverständnis entziehen, die während der Beobachtungszeit verloren gehen [lost to Follow-Up]), oder die ohne dokumentierte Progression der Erkrankung eine neue systemische Anti-Tumortherapie erhalten, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Tumorbewertung zensiert. Studienteilnehmer ohne Evidenz einer radiographischen, progressiven Erkrankung oder Todeseintritt werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Tumorbewertung zensiert. Sofern keine Tumorbewertung nach der Visite zur Baseline durchgeführt worden ist, wird der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <table border="1" data-bbox="411 1680 1385 1982"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1680 949 1747">Szenario</th> <th data-bbox="949 1680 1385 1747">Zensierungsregel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1747 949 1848">Keine Tumorbewertung zur Baseline; oder Keine Tumorbewertung nach Baseline.</td> <td data-bbox="949 1747 1385 1848">Zensiert zum Datum der Randomisierung.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1848 949 1982">Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (Loss to follow-up) oder ihr Einverständnis zurückgezogen haben.</td> <td data-bbox="949 1848 1385 1982">Zensiert zum Datum der letzten Tumorbewertung.</td> </tr> </tbody> </table>	Szenario	Zensierungsregel	Keine Tumorbewertung zur Baseline; oder Keine Tumorbewertung nach Baseline.	Zensiert zum Datum der Randomisierung.	Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (Loss to follow-up) oder ihr Einverständnis zurückgezogen haben.	Zensiert zum Datum der letzten Tumorbewertung.
Szenario	Zensierungsregel						
Keine Tumorbewertung zur Baseline; oder Keine Tumorbewertung nach Baseline.	Zensiert zum Datum der Randomisierung.						
Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (Loss to follow-up) oder ihr Einverständnis zurückgezogen haben.	Zensiert zum Datum der letzten Tumorbewertung.						

Studie	Operationalisierung	
	Patienten, die vor einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Todeseintritt, eine neue systemische Anti-Tumor Therapie erhalten haben.	Zensiert zum Datum der letzten Tumorbewertung vor dem Start der neuen systemischen Anti-Tumor-Therapie oder dem Tod.
	Patienten ohne Nachweis einer radiographischen Progression oder des Todeseintrittes.	Zensiert zum Datum der letzten Tumorbewertung.
	Patienten mit zwei oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden Bewertungen, gefolgt von einem Nachweis einer radiographischen Progression oder des Todeseintrittes.	Zensiert zum Datum der letzten Tumorbewertung vor den fehlenden Bewertungen.

Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für radiographisches Progressions-freies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt rPFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt

rPFS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In einem zufällig selektierten Sample wurde die radiographische Progression der Erkrankung bei 60% der Studienteilnehmer durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) evaluiert. Diese Sensitivitätsanalyse auf Basis dieses Samples (49) bestätigt die durch die Prüferärzte getroffenen Entscheidungen zur radiographischen Progression der Erkrankung, so dass die Ergebnisse konsistent sind. Daraus lässt sich ableiten, dass keine Verzerrung durch die von den Prüferärzten getroffenen Entscheidungen zum Nachweis einer radiographischen Progression vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt rPFS als niedrig eingestuft. Der Endpunkt rPFS ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt rPFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Ergebnisse für radiographisches Progressions-freies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
TITAN	Apalutamid + ADT	134/525 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,39; 0,60] p<0,0001	<0,0001
	Placebo + ADT	231/527 (43,8%)	22,08 [18,46; 32,92]		

ADT = Androgendeprivationstherapie, n bzw. N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, HR = Hazard Ratio

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)



Für den Endpunkt *rPFS* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 134 (25,5%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 231 (43,8%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,48 [0,39; 0,60] <,0001. Dies bedeutet, dass das Risiko einer radiographischen Progression durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT signifikant um 52% gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Die mediane Zeit bis zu einer radiographischen Progression beträgt 22,01 Monate im Kontrollarm und wurde im Behandlungsarm nicht erreicht. Abbildung 3 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *rPFS* für die ITT-Population.

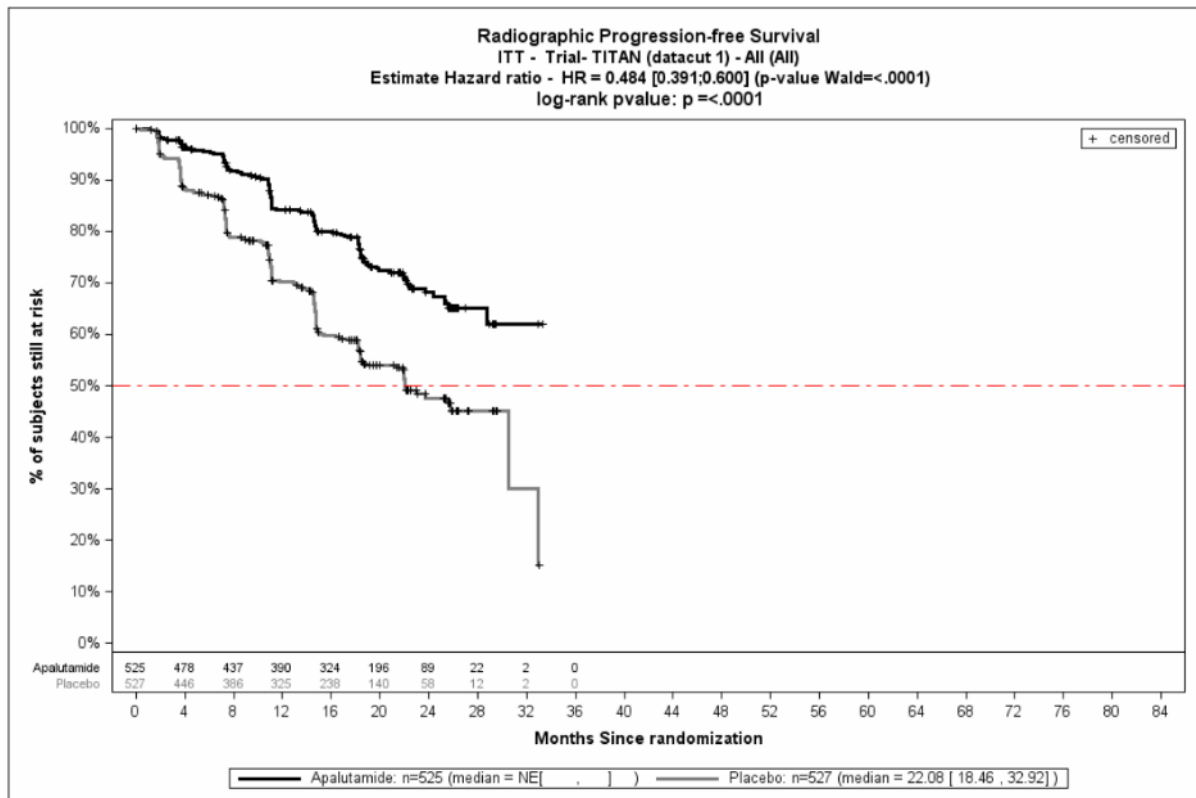


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve des rPFS aus TITAN

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *rPFS* zeigt einen eindeutigen, statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Die <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der Einleitung und Verabreichung einer zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom. Studienteilnehmer, bei denen keine zytotoxische Chemotherapie zum Zeitpunkt der Analyseauswertung initiiert wurde, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch keine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben, zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Studienarmen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüferärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf den Zeitpunkt der Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
TITAN	Apalutamid + ADT	44/525 (8,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,27; 0,56] p<0,0001	<0,0001
	Placebo + ADT	100/527 (19,0%)	NA [NA; NA]		

ADT = Androgendeprivationstherapie, n bzw. N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, HR = Hazard Ratio

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 44 (8,4%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 100 (19,0%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,39 [0,27; 0,56]  $p = <,0001$ . Dies bedeutet, dass die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT signifikant um 61% gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT verlängert wird. Die mediane Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie wurde sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Abbildung 4 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* für die ITT-Population.

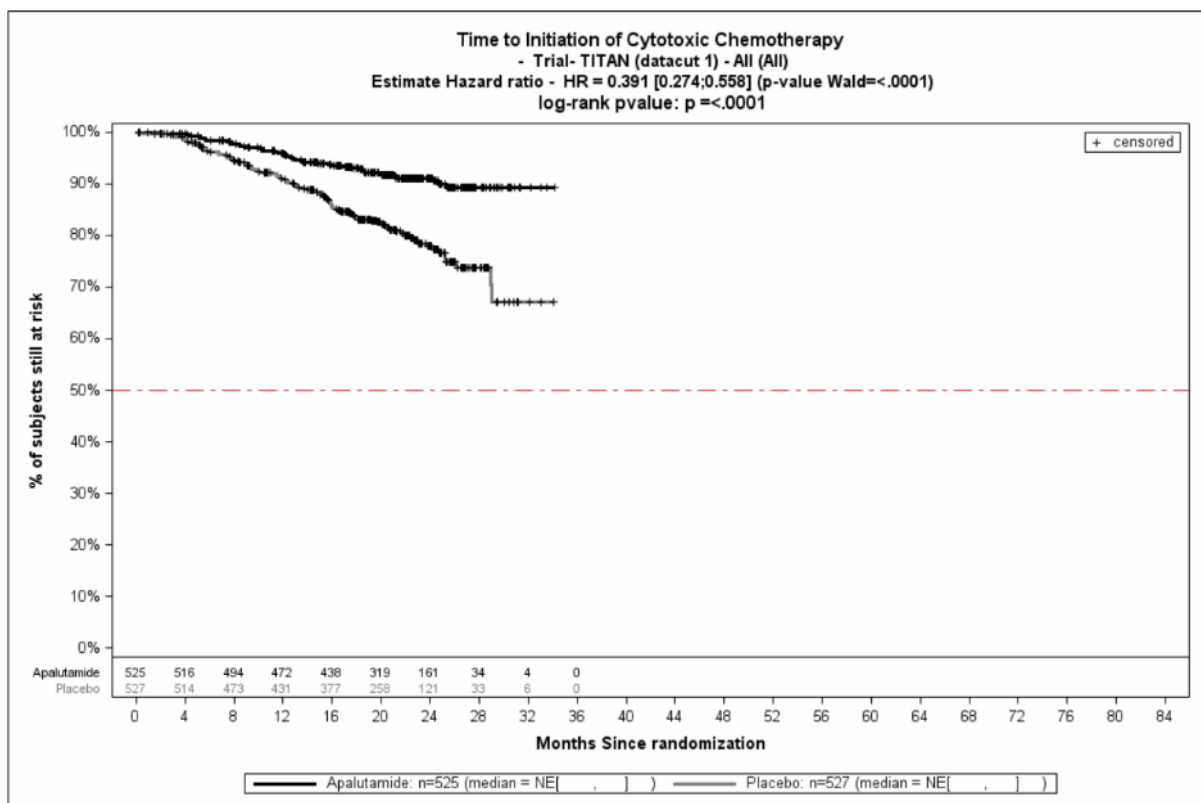


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus TITAN

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* zeigt einen eindeutigen, statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4 Morbidität – Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-26: Operationalisierung der Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Die <i>Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch</i> wurde in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung, bis zum ersten bestätigten Opioid-Gebrauch. Für Studienteilnehmer, die in die Studie ohne bisherige Opioid-Therapie eintreten, wird der chronische Opioid-Gebrauch definiert als Verabreichung von Opioid-Analgetika, welche <math>\geq 3</math> Wochen oral oder <math>\geq 7</math> Wochen als nicht-orale Formulierungen verabreicht werden. Für Studienteilnehmer, die bei Studieneintritt bereits Opioide erhielten, wird ein chronischer Opioid-Gebrauch definiert als ein <math>\geq 30\%</math> Anstieg in der totalen täglichen Dosis an Opioid-Analgetika, welche <math>\geq 3</math> Wochen oral oder <math>\geq 7</math> Wochen als nicht-orale Formulierungen verabreicht werden. Studienteilnehmer ohne chronischen Opioid-Gebrauch zum Zeitpunkt der Analyseauswertung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein chronischer Opioid-Gebrauch vorlag, zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf die *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
TITAN	Apalutamid + ADT	52/525 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,54; 1,11] p=0,1647	0,1635
	Placebo + ADT	65/527 (12,3%)	NA [NA; NA]		

ADT = Androgendeprivationstherapie, n bzw. N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, HR = Hazard Ratio

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)



Für den Endpunkt *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 52 (9,9%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 65 (12,3%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,77 [0,53; 1,11]  $p=0,1647$ . Zwischen den beiden Studienarmen besteht somit kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von der Behandlung mit Apalutamid und ADT oder Placebo und ADT. Die mediane Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch wurde sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm nicht erreicht. Abbildung 5 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* für die ITT-Population.

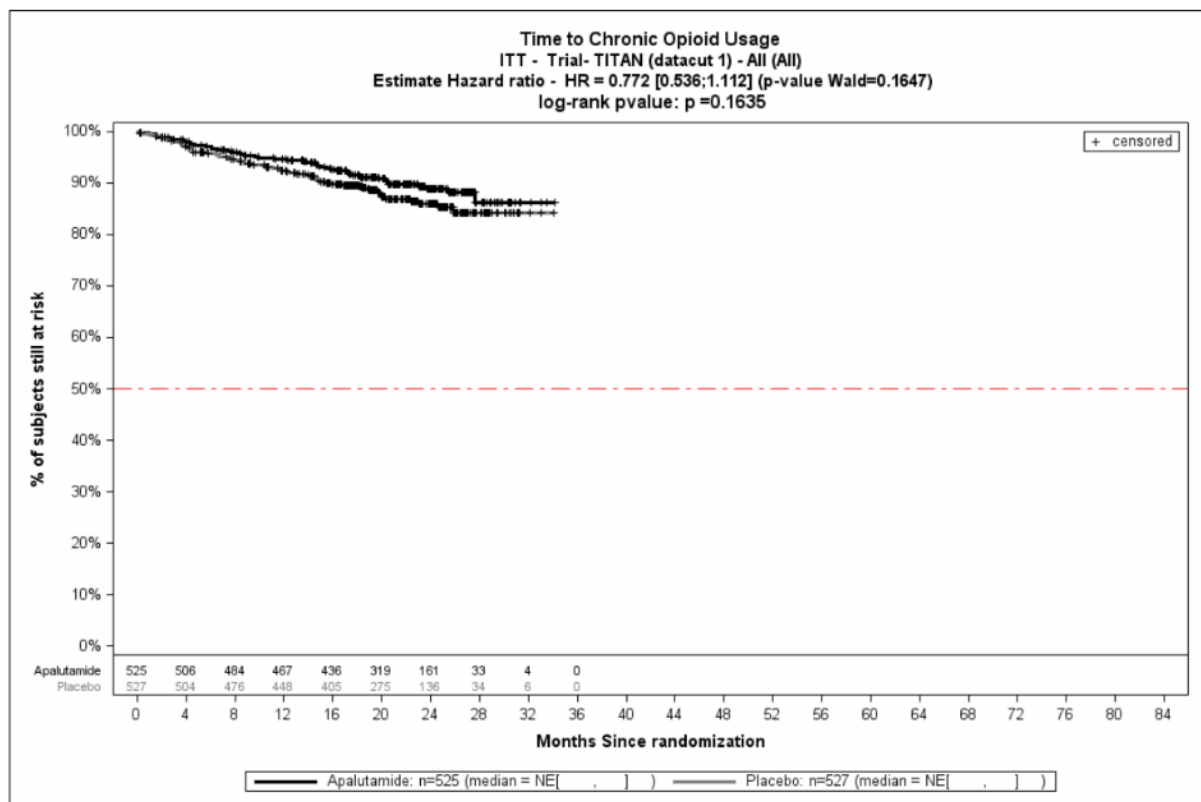


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch aus TITAN

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.5 Morbidität – Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Die <i>Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis</i> wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Auftretens einer symptomatischen pathologischen Fraktur, einer Rückenmarkskompression, einer Knochenbestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen. Studienteilnehmer, die kein skelettbezogenes Ereignis zum Zeitpunkt der Analyseauswertung erfahren haben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein SRE vorlag, zensiert</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüferärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf die *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* haben. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte, bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
TITAN	Apalutamid + ADT	53/525 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,56; 1,15] p=0,2255	0,2246
	Placebo + ADT	64/527 (12,1%)	NA [NA; NA]		

ADT = Androgendeprivationstherapie, n bzw. N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, HR = Hazard Ratio

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Für den Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 53 (10,1%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 64 (12,1%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,79 [0,55; 1,14]  $p=0,2255$ . Zwischen den beiden Studienarmen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Apalutamid und ADT oder Placebo und ADT. Die mediane Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 6 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* für die ITT-Population.

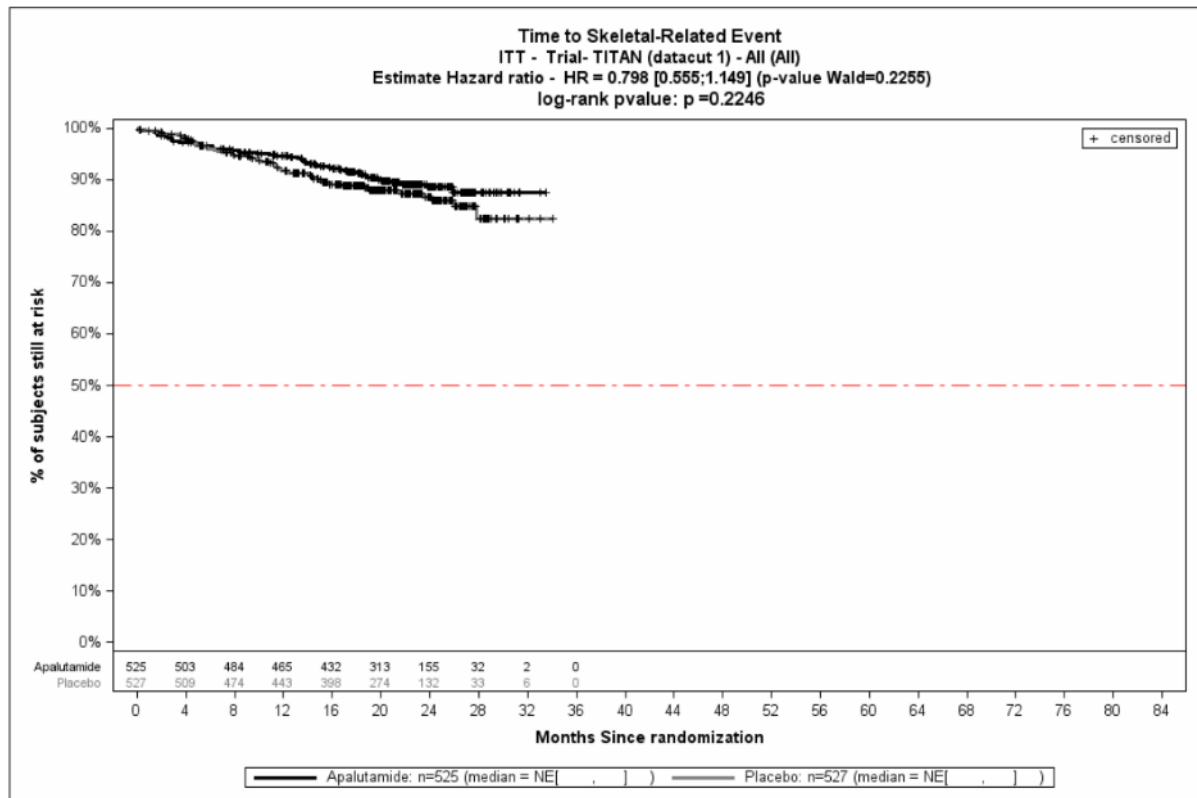


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis aus TITAN  
Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.6 Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung der Zeit bis zur PSA-Progression

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Die <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt einer PSA-Progression, gemäß den <i>Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)</i> Kriterien. Studienteilnehmer ohne eine PSA-Progression zum Zeitpunkt der Analyseauswertung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem keine PSA-Progression vorlag, zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur PSA-Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis

darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf die *Zeit bis zur PSA-Progression* haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur PSA-Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
TITAN	Apalutamid + ADT	109/525 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,21; 0,32] p<0,0001	<0,0001
	Placebo + ADT	302/527 (57,3%)	12,91 [10,19; 14,75]		

ADT = Androgendeprivationstherapie, n bzw. N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, HR = Hazard Ratio

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)



Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 109 (20,8%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 302 (57,3%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,26 [0,21; 0,32]  $p < 0,0001$ . Dies bedeutet, dass die *Zeit bis zur PSA-Progression* durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT signifikant um 74% gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT verlängert wird. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression beträgt im Kontrollarm unter Placebo und ADT 12,9 Monate und wurde im Behandlungsarm nicht erreicht. Das 25% Quantil im Behandlungsarm beträgt 22,2 Monate, wohingegen es im Kontrollarm 5,5 Monate beträgt. Abbildung 7 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* für die ITT-Population.

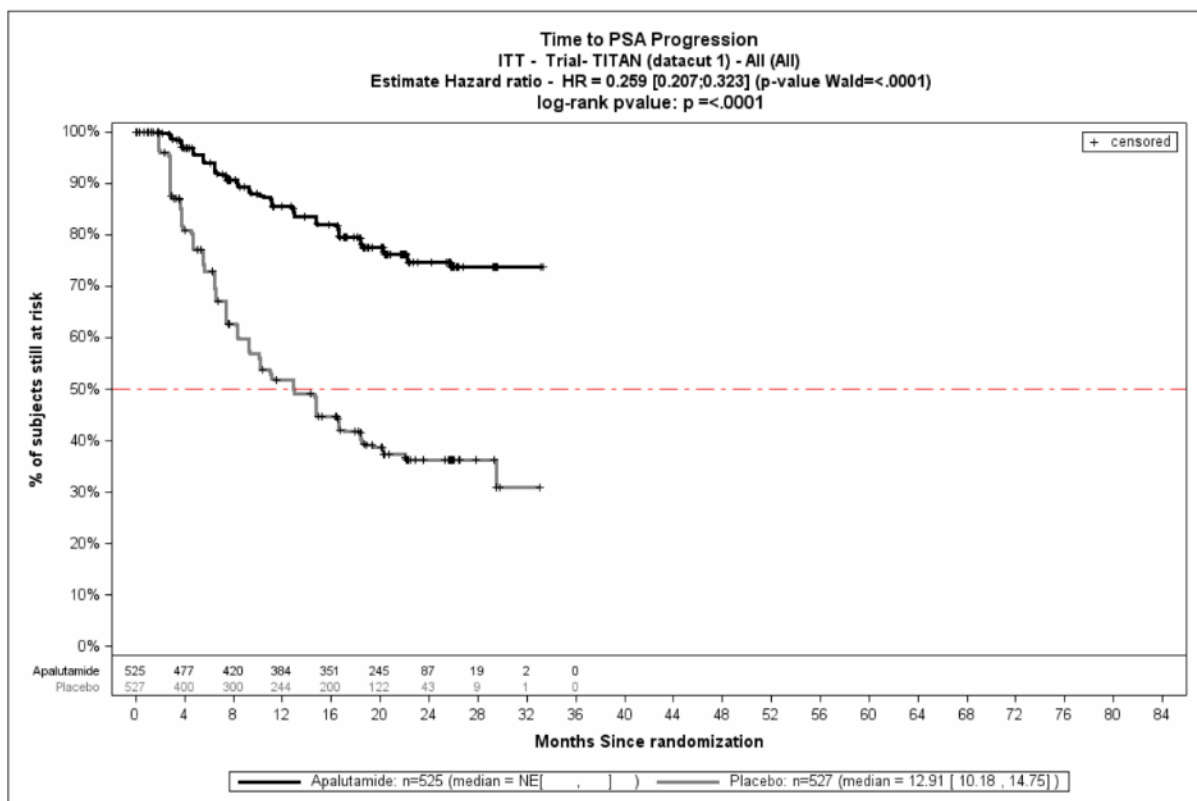


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur PSA-Progression aus TITAN

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt einen eindeutigen, statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.7 Morbidität – zweites Progressions-freies Überleben (PFS2)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von PFS2

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Das PFS2 wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum durch den Prüfarzt festgestellten Progress der Erkrankung, während der ersten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie für das Prostatakarzinom oder bis zum Tod ungeachtet der Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eingetreten ist. Studienteilnehmer ohne PFS2 zum Zeitpunkt der Analyseauswertung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein PFS2 vorlag, zensiert. Studienteilnehmer ohne eine nachfolgende Behandlung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein PFS2 bestand, zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das zweite Progressions-freie Überleben (PFS2) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüferärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf das *PFS2* haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *PFS2* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS2* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *PFS2* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *PFS2* ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für das zweite Progressions-freie Überleben (PFS2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
TITAN	Apalutamid + ADT	88/525 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,50; 0,86] p=0,0028	0,0026
	Placebo + ADT	121/527 (23,0%)	NA [NA; NA]		

ADT = Androgendeprivationstherapie, n bzw. N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, HR = Hazard Ratio  
a: ITT-Population  
b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)  
c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)  
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Für den Endpunkt *zweites Progressions-freies Überleben (PFS2)* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 88 (16,8%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 121 (23,0%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,66 [0,49; 0,86]  $p=0,0028$ . Dies bedeutet, dass die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Krankheit während der ersten nachfolgenden Therapie oder bis zum Tod, ungeachtet der Ursache, durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT signifikant um 34% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT verlängert wird. Die mediane Zeit bis zum *PFS2* wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 8 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *PFS2* für die ITT-Population.

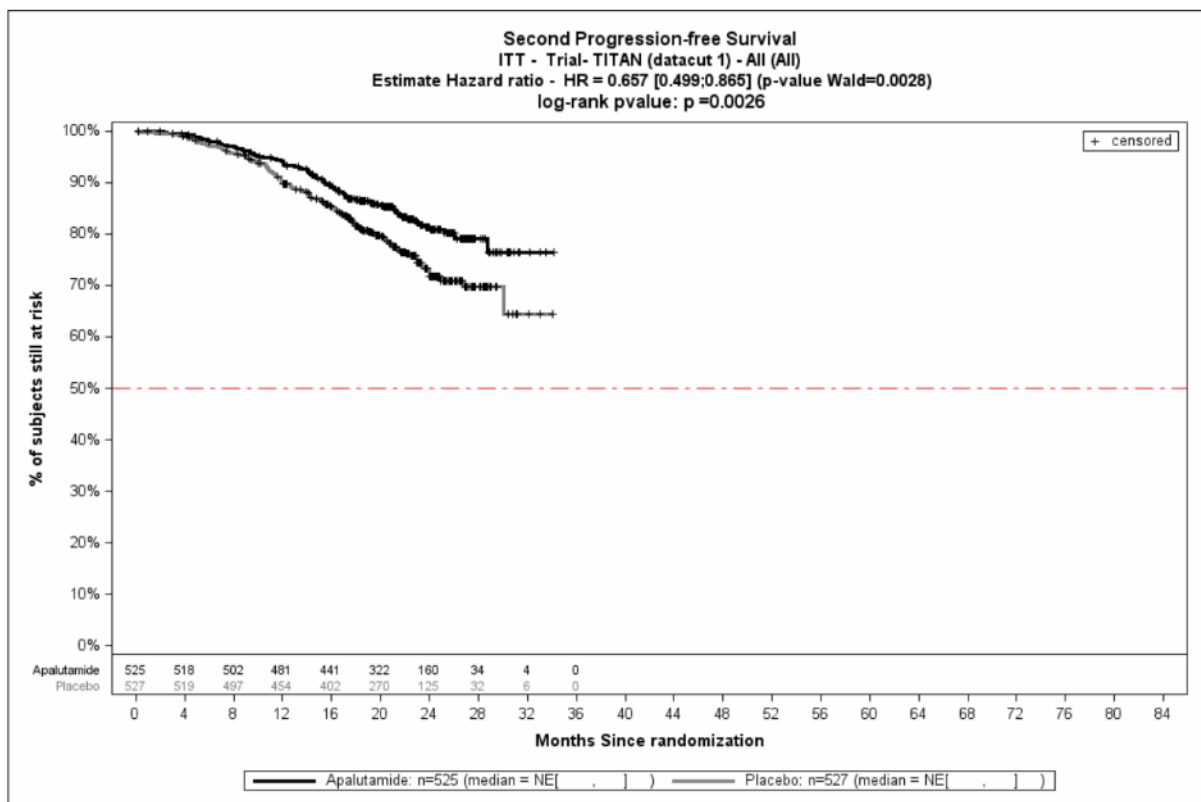


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve des zweiten Progressions-freien Überlebens (PFS2) aus TITAN

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *PFS2* zeigt einen eindeutigen, statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.8 Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung der Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Die <i>Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression</i> wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Harnröhren- oder Blausauslassobstruktion. Studienteilnehmer mit keiner symptomatischen, lokalen Progression zum Zeitpunkt der Analyseauswertung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie keine symptomatische, lokale Progression erfahren haben, zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf die *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
TITAN	Apalutamid + ADT	33/525 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,71; 2,02] p=0,4878	0,4871
	Placebo + ADT	25/527 (4,7%)	NA [NA; NA]		

ADT = Androgendeprivationstherapie, n bzw. N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, HR = Hazard Ratio  
a: ITT-Population  
b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)  
c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)  
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)



Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 33 (6,3%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 25 (4,7%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 1,20 [0,71; 2,02]  $p=0,4878$ . Es zeigt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollarm, der auf einen Effekt zugunsten oder zuungunsten von Apalutamid hinweisen würde. Die mediane Zeit der *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Abbildung 9 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression* für die ITT-Population.

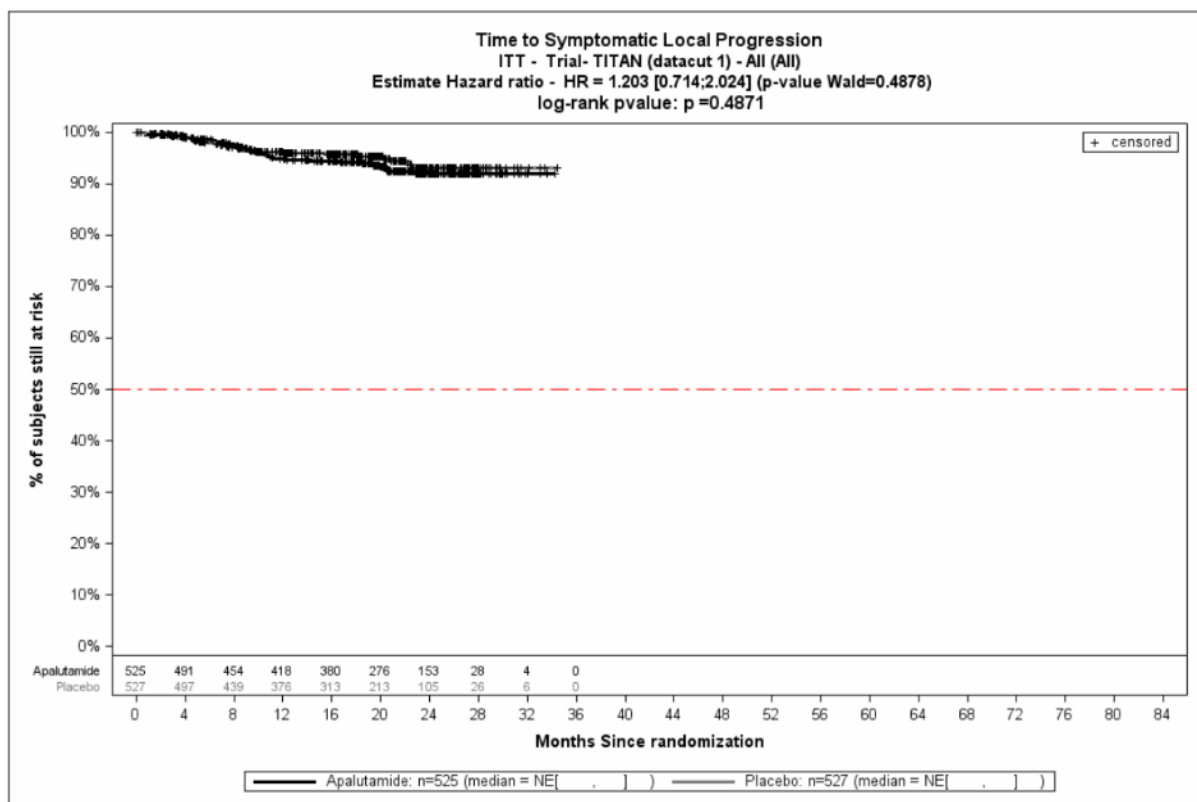


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression aus TITAN

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT im Vergleich zu Placebo und ADT

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.9 Morbidität – EQ-5D – Visuelle Analogskala (VAS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender und standardisierter Fragebogen. Es handelt sich um ein generisches Instrument der Selbsteinschätzung zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p><i>Behandlungsphase</i> Erhebung zur Baseline, anschließende Erhebung an Tag 1 der Zyklen 2, 3, 4, 5, 6; an Tag 1 alle zwei Zyklen von Zyklus 7 bis zum Behandlungsende.</p> <p><i>Post-Behandlungsphase</i> In der Nachbeobachtungsphase zu Zyklus 4, 8 und 12.</p> <p>Es werden die Daten der Visuellen Analogskala (VAS) aufgeführt.</p> <p>Die Datenauswertung erfolgt anhand von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung (Kaplan-Meier-Analyse)</li> </ul> <p>Folgende Skalen werden mit den entsprechenden MCIDs analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– EQ-5D VAS: MCID = 7 und 10 Punkte.</li> </ul>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *EQ-5D-VAS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D-VAS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt *EQ-5D-VAS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D-VAS* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-5D-5L (VAS) nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Baseline	396	525	75,4	525	75,4	400	527	75,9	527	75,9
Zyklus 2	387	520	74,4	525	73,7	409	523	78,2	525	77,9
Zyklus 3	382	512	74,6	523	73,0	400	515	77,7	524	76,3
Zyklus 4	393	504	78,0	523	75,1	398	507	78,5	522	76,2
Zyklus 5	391	492	79,5	522	74,9	397	496	80,0	521	76,2
Zyklus 6	381	480	79,4	520	73,3	391	474	82,5	514	76,1
Zyklus 7	366	472	77,5	516	70,9	362	463	78,2	513	70,6
Zyklus 9	364	459	79,3	511	71,2	378	445	84,9	509	74,3
Zyklus 11	361	441	81,9	505	71,5	354	408	86,8	500	70,8
Zyklus 13	366	433	84,5	498	73,5	328	386	85,0	483	67,9
Zyklus 15	348	417	83,5	489	71,2	307	355	86,5	476	64,5
Zyklus 17	335	397	84,4	478	70,1	273	326	83,7	464	58,8
Zyklus 19	314	385	81,6	467	67,2	247	294	84,0	454	54,4
Zyklus 21	278	334	83,2	462	60,2	224	263	85,2	441	50,8
Zyklus 23	228	273	83,5	455	50,1	168	196	85,7	433	38,8
Zyklus 25	175	220	79,5	449	39,0	134	154	87,0	420	31,9
Zyklus 27	96	160	60,0	446	21,5	56	106	52,8	413	13,6
Zyklus 29	76	96	79,2	443	17,2	58	65	89,2	412	14,1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Zyklus 31	25	45	55,6	443	5,6	23	32	71,9	411	5,6
Zyklus 33	14	20	70,0	442	3,2	11	13	84,6	410	2,7
Zyklus 35	4	6	66,7	442	0,9	4	6	66,7	410	1,0
Zyklus 37	1	2	50,0	442	0,2	2	2	100,0	410	0,5

a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Für die Patienten unter Therapie liegen die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instruments *EQ-5D* zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei über 75%. Im Kontrollarm Placebo und ADT erreichen die Rücklaufquoten bereits zu Zyklus 5 80% und im Studienarm Apalutamid und ADT erreichen die Rücklaufquoten zu Zyklus 11 über 80%. Von der Baseline bis zum Zyklus 13 rangiert die Rücklaufquote zwischen 75% und 85% in beiden Studienarmen. Über alle Behandlungszyklen hinweg schwanken die Rücklaufquoten im Behandlungsarm Apalutamid und ADT zwischen 50% (Zyklus 37) und 84% (Zyklus 17) und im Kontrollarm Placebo und ADT zwischen 52% (Zyklus 27) und 100% (Zyklus 37).

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population liegen die Rücklaufquoten zur Baseline in beiden Studienarmen bei über 75%. Ab Zyklus 21 sinkt die Rücklaufquote des Kontrollarms Placebo und ADT auf 50% und ab Zyklus 22 sinkt die Rücklaufquote des Behandlungsarmes auf 50%.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verschlechterung</b>								
7	242/525 (46,1%)	6,47 [3,75; 11,07]	262/527 (49,7%)	4,70 [3,71; 7,49]	0,86 [0,67; 1,10]; p=0,2353	0,93 [0,82; 1,05]; p=0,2351	-3,6% [-9,6%; 2,3%]; p=0,2344	0,92 [0,77; 1,10] p=0,3464
10	220/525 (41,9%)	11,07 [5,52; 16,53]	238/527 (45,2%)	9,23 [5,55; 12,91]	0,87 [0,68; 1,12]; p=0,2788	0,93 [0,81; 1,06]; p=0,2785	-3,3% [-9,2%; 2,6%]; p=0,2779	0,93 [0,77; 1,12] p=0,4512
<b>Verbesserung</b>								
7	229/525 (43,6%)	5,55 [3,71; 10,22]	220/527 (41,7%)	7,39 [4,63; 12,85]	1,08 [0,84; 1,39]; p=0,5336	1,04 [0,91; 1,20]; p=0,5334	1,9% [-4,0%; 7,7%]; p=0,5332	1,08 [0,89; 1,31] p=0,4372
10	197/525 (37,5%)	14,75 [9,23; NA]	180/527 (34,2%)	NA [12,91; NA]	1,16 [0,90; 1,51]; p=0,2455	1,10 [0,94; 1,29]; p=0,2460	3,4% [-2,3%; 9,0%]; p=0,2452	1,15 [0,93; 1,42] p=0,1869

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n=Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risiko Differenz, RR=Relatives Risiko a: ITT-Populationen b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D VAS* zeigen sich in der Studie TITAN keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zum Placebo und ADT Kontrollarm in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MCIDs von 7 und 10 Punkten. Die folgenden Abbildungen zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS*.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

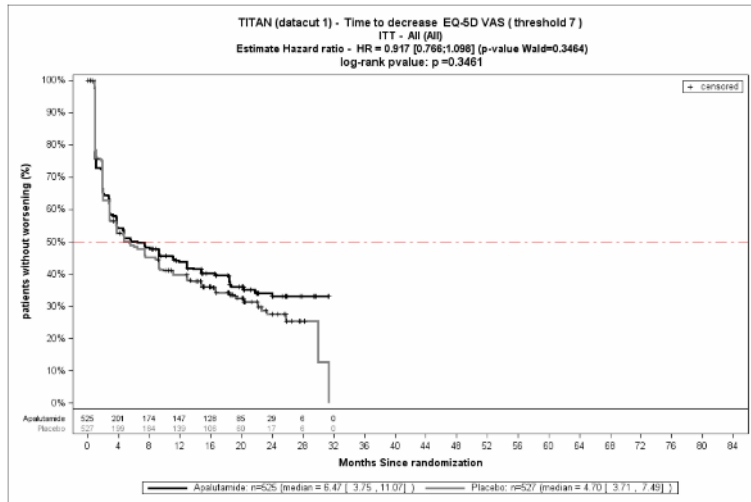


Abbildung 10: EQ-5D VAS – MCID 7, Verschlechterung

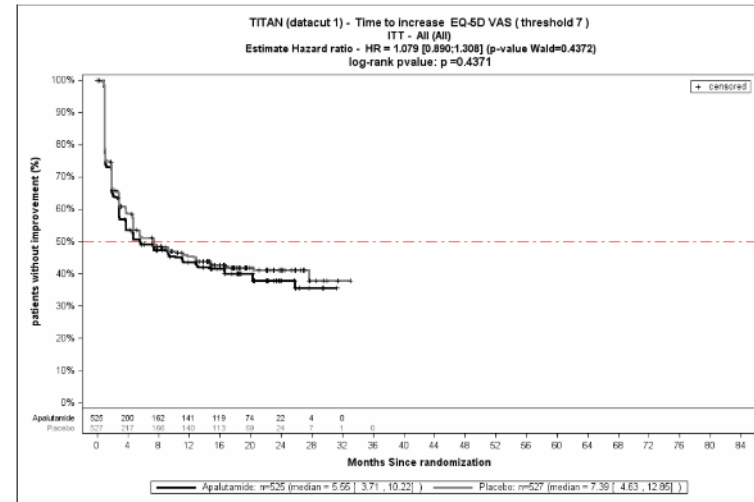


Abbildung 12: EQ-5D VAS – MCID 7, Verbesserung

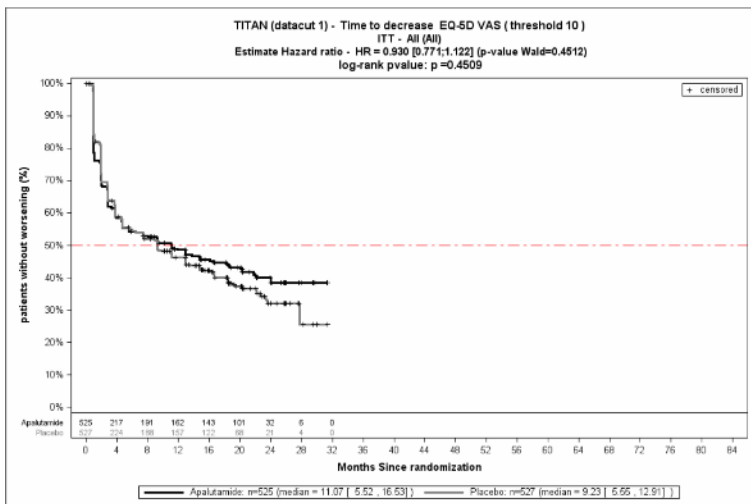


Abbildung 11: EQ-5D VAS – MCID 10, Verschlechterung

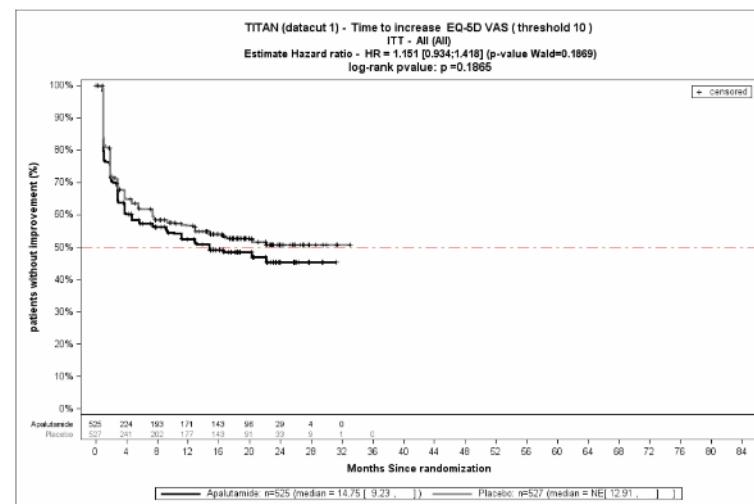


Abbildung 13: EQ-5D VAS – MCID 10, Verbesserung

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.10 Morbidität – Schmerz gemäß BPI-SF

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-45: Operationalisierung vom Schmerz gemäß BPI-SF

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Der Endpunkt <i>Schmerz gemäß BPI-SF</i> ist ein patientenberichteter Endpunkt, bei dem Daten zum stärksten Schmerz (Schmerzprogression bzw. Schmerzveränderung) und zur durchschnittlichen Schmerzintensität erhoben werden.</p> <p><i>Behandlungsphase</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der <i>BPI-SF</i> wird erhoben zur Baseline und zu Tag 1 eines jeden Zyklus bis zum Abbruch der Studienmedikation, einschließlich dem Behandlungsende (es sei denn, die Erhebung liegt innerhalb des vorherigen Zyklus). Das darin beinhaltete Tagebuch für 7 Tage wird innerhalb der Woche, die zur regulären zyklischen Visite führt, erhoben. Der finale Erhebungstag deckt sich mit dem Tag der regulären Visite.</li> </ul> <p><i>Post-Behandlungsphase</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Nachbeobachtungsphase wird das siebentägige-Tagebuch zu jedem vierten Zyklus, für die sechs Tage vor und dem Tag der Visite, bis zu 12 Monaten nach Behandlungsende erhoben. Zur Analyse der BPI Skalen werden die Durchschnittswerte der siebentägigen-Tagebücher (Minimum Daten von einem Tag) herangezogen.</li> </ul> <p><i>Auswertung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Auswertung der Daten erfolgt auf Basis der Analyse in der Behandlungsphase sowie in der Post-Behandlungsphase. Der Durchschnitt der durch das sieben-tägige-Tagebuch erhobenen Daten wird für die Analyse herangezogen.</li> </ul>

	<p>Es werden Daten zum stärksten Schmerz (Schmerzprogression bzw. Schmerzveränderung), zur durchschnittlichen Schmerzintensität und zur Schmerzbeeinträchtigung erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• stärkster Schmerz (Item 3; Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die <math>\geq 4</math> Wochen auseinanderliegen.)</li><li>• durchschnittliche Schmerzintensität (Items 3, 4, 5 und 6)<ul style="list-style-type: none"><li>– stärkster Schmerz (Item 3)</li><li>– geringster Schmerz (Item 4)</li><li>– durchschnittliche Schmerzen (Item 5)</li><li>– momentaner Schmerz (Item 6)</li></ul></li><li>• Schmerzbeeinträchtigung (Items 9A-9G) auf<ul style="list-style-type: none"><li>– die allgemeine Aktivität (Item 9A)</li><li>– die Stimmung (Item 9B)</li><li>– das Gehvermögen (Item 9C)</li><li>– die normale Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9D)</li><li>– die Beziehung zu anderen Menschen (Item 9E)</li><li>– den Schlaf (Item 9F)</li><li>– die Lebensfreude (Item 9G)</li></ul></li></ul> <p>Die Datenauswertung erfolgt anhand von</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung (Kaplan-Meier-Analyse)</li></ul> <p>Folgende Skalen werden mit den entsprechenden MCIDs analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– stärkster Schmerz (Item 3): MCID = 1, 2, 3 und 4 Punkte</li><li>– durchschnittliche Schmerzintensität (Items 3, 4, 5 und 6): MCID = 1, 2, 3 und 4 Punkte</li><li>– Schmerzbeeinträchtigung (Items 9A-9G): MCID = 1, 2, 3 und 4 Punkte</li></ul>
--	---

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *Schmerz gemäß BPI-SF* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Rücklaufquote des BPI-SF nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Baseline	503	525	95,8	525	95,8	513	527	97,3	527	97,3
Zyklus 2	503	520	96,7	525	95,8	508	523	97,1	525	96,8
Zyklus 3	494	512	96,5	523	94,5	496	515	96,3	524	94,7
Zyklus 4	489	504	97,0	523	93,5	493	507	91,2	522	94,4
Zyklus 5	470	492	95,5	522	90,0	479	496	96,6	521	91,9
Zyklus 6	465	480	96,9	520	89,4	457	474	96,4	514	88,9
Zyklus 7	458	472	97,0	516	88,8	447	463	96,5	513	87,1
Zyklus 8	455	468	97,2	512	88,9	443	454	97,6	512	86,5
Zyklus 9	447	459	97,4	511	87,5	437	445	98,2	509	85,9
Zyklus 10	429	446	96,2	507	84,6	411	425	96,7	505	81,4
Zyklus 11	424	441	96,1	505	84,0	399	408	97,8	500	79,8
Zyklus 12	423	436	97,0	503	84,1	389	400	97,3	493	78,9
Zyklus 13	420	433	97,0	498	84,3	373	386	96,6	483	77,2
Zyklus 14	336	420	80,0	492	68,3	291	362	80,4	478	60,9
Zyklus 15	402	417	96,4	489	82,2	342	355	96,3	476	71,8
Zyklus 16	323	410	78,8	482	67,0	270	341	79,2	470	57,4
Zyklus 17	379	397	95,5	478	79,3	309	326	94,8	464	66,6
Zyklus 18	309	389	79,4	473	65,3	235	303	77,6	458	51,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Zyklus 19	366	385	95,1	467	78,4	280	294	95,2	454	61,7
Zyklus 20	286	372	76,9	464	61,6	226	284	79,6	446	50,7
Zyklus 21	312	334	93,4	462	67,5	249	263	94,7	441	56,5
Zyklus 22	234	307	76,2	457	51,2	184	227	81,1	439	41,9
Zyklus 23	250	273	91,6	455	54,9	187	196	95,4	433	43,2
Zyklus 24	183	243	75,3	451	40,6	144	172	83,7	427	33,7
Zyklus 25	202	220	91,8	449	45,0	145	154	94,2	420	34,5
Zyklus 26	144	192	75,0	446	32,3	99	128	77,3	417	23,7
Zyklus 27	127	160	79,4	446	28,5	91	106	85,8	413	22,0
Zyklus 28	95	124	76,6	445	21,3	68	80	85,0	413	16,5
Zyklus 29	84	96	87,5	443	19,0	60	65	92,3	412	14,6
Zyklus 30	53	74	71,6	443	12,0	38	49	77,6	411	9,2
Zyklus 31	33	45	73,3	443	7,4	28	32	87,5	411	6,8
Zyklus 32	22	25	88,0	442	5,0	21	22	95,5	411	5,1
Zyklus 33	20	20	100,0	442	4,5	11	13	84,6	410	2,7
Zyklus 34	9	10	90,0	442	2,0	9	10	90,0	410	2,2
Zyklus 35	6	6	100,0	442	1,4	4	6	66,7	410	1,0
Zyklus 36	3	3	100,0	442	0,7	4	5	80,0	410	1,0
Zyklus 37	2	2	100,0	442	0,5	2	5	100,0	410	0,5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Zyklus 38	1	1	100,0	442	0,2	0	0	0	410	0,0
<p>a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>										

Für die Patienten unter Therapie liegen die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instruments BPI-SF zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei über 95%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Zyklus 16 bei über 80%. Daran anschließend rangieren die Rücklaufquoten zwischen Zyklus 17 und Zyklus 37 in beiden Studienarmen zwischen 73% und 100%.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population liegen die Rücklaufquoten zur Baseline in beiden Studienarmen bei über 95%. Ab Zyklus 14 sinkt für den Behandlungsarm Apalutamid und ADT die Rücklaufquote auf unter 80%, wohingegen sie im Kontrollarm bereits zu Zyklus 11 auf unter 80% sinkt. Ab Zyklus 21 ist in beiden Studienarmen ein kontinuierlicher Rückgang der Rücklaufquoten zu verzeichnen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Schmerz gemäß BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verschlechterung des stärksten Schmerzes (BPI 3)</b>								
1	219/525 (41,7%)	NA [19,32; NA]	245/527 (46,5%)	19,05 [14,69; NA]	0,82 [0,65; 1,05]; p=0,1190	0,90 [0,78; 1,03]; p=0,1191	-4,8% [-10,8%; 1,2%]; p=0,1180	0,88 [0,73; 1,06] p=0,1692
2	151/525 (28,8%)	NA [NA; NA]	173/527 (32,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,64; 1,07]; p=0,1540	0,88 [0,73; 1,05]; p=0,1542	-4,1% [-9,6%; 1,5%]; p=0,1530	0,86 [0,69; 1,07] p=0,1851
3	91/525 (17,3%)	NA [NA; NA]	101/527 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,65; 1,21]; p=0,4421	0,90 [0,70; 1,17]; p=0,4412	-1,8% [-6,5%; 2,8%]; p=0,4407	0,88 [0,66; 1,17] p=0,3888
4	54/525 (10,3%)	NA [NA; NA]	68/527 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,53; 1,13]; p=0,1869	0,80 [0,57; 1,12]; p=0,1875	-2,6% [-6,5%; 1,3%]; p=0,1858	0,76 [0,53; 1,09] p=0,1320
<b>Verbesserung des stärksten Schmerzes (BPI 3)</b>								
1	145/525 (27,6%)	NA [NA; NA]	130/527 (24,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,88; 1,53]; p=0,2778	1,12 [0,91; 1,37]; p=0,2796	2,9% [-2,4%; 8,3%]; p=0,2788	1,15 [0,91; 1,46] p=0,2436
2	89/525 (17,0%)	NA [NA; NA]	65/527 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [1,03; 2,05]; p=0,0344	1,37 [1,02; 1,85]; p=0,0353	4,6% [0,4%; 8,9%]; p=0,0338	1,40 [1,01; 1,93] p=0,0412
3	44/525 (8,4%)	NA [NA; NA]	36/527 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,79; 1,98]; p=0,3389	1,23 [0,81; 1,88]; p=0,3393	1,6% [-1,6%; 4,8%]; p=0,3382	1,21 [0,78; 1,89] p=0,3901
4	22/525 (4,2%)	NA [NA; NA]	23/527 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,53; 1,75]; p=0,8967	0,96 [0,54; 1,70]; p=0,8967	-0,2% [-2,6%; 2,3%]; p=0,8967	0,94 [0,52; 1,68] p=0,8233
<b>Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI 3-6)</b>								
1	181/525 (34,5%)	NA [NA; NA]	200/527 (38,0%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,67; 1,11]; p=0,2432	0,91 [0,77; 1,07]; p=0,2428	-3,5% [-9,3%; 2,3%]; p=0,2420	0,90 [0,73; 1,10] p=0,2895
2	101/525 (19,2%)	NA [NA; NA]	121/527 (23,0%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,59; 1,08]; p=0,1402	0,84 [0,66; 1,06]; p=0,1402	-3,7% [-8,6%; 1,2%]; p=0,1389	0,82 [0,63; 1,06] p=0,1332



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
3	58/525 (11,0%)	NA [NA; NA]	72/527 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,54; 1,14]; p=0,1999	0,81 [0,59; 1,12]; p=0,2006	-2,6% [-6,6%; 1,4%]; p=0,1990	0,78 [0,55; 1,11] p=0,1639
4	26/525 (5,0%)	NA [NA; NA]	38/527 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,40; 1,12]; p=0,1267	0,69 [0,42; 1,12]; p=0,1290	-2,3% [-5,1% ; 0,6%]; p=0,1259	0,66 [0,40; 1,08] p=0,1010
<b>Verbesserung der Schmerzintensität (BPI 3-6)</b>								
1	126/525 (24,0%)	NA [NA; NA]	110/527 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,89; 1,60]; p=0,2271	1,15 [0,92; 1,44]; p=0,2275	3,1% [-1,9%; 8,2%]; p=0,2265	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2056
2	58/525 (11,0%)	NA [NA; NA]	46/527 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,87; 1,96]; p=0,2067	1,27 [0,88; 1,83]; p=0,2070	2,3% [-1,3%; 5,9%]; p=0,2054	1,26 [0,85; 1,86] p=0,2444
3	24/525 (4,6%)	NA [NA; NA]	20/527 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,66; 2,24]; p=0,5246	1,21 [0,68; 2,15]; p=0,5244	0,8% [-1,6%; 3,2%]; p=0,5237	1,16 [0,64; 2,10] p=0,6335
4	11/525 (2,1%)	NA [NA; NA]	15/527 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,33; 1,61]; p=0,4325	0,74 [0,34; 1,58]; p=0,4334	-0,7% [-2,6%; 1,1%]; p=0,4311	0,71 [0,33; 1,56] p=0,3947
<b>Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung (BPI 9a-9g)</b>								
1	163/525 (31,0%)	NA [29,54; NA]	179/527 (34,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,68; 1,13]; p=0,3155	0,91 [0,77; 1,09]; p=0,3146	-2,9% [-8,6%; 2,7%]; p=0,3140	0,88 [0,71; 1,09] p=0,2476
2	91/525 (17,3%)	NA [NA; NA]	106/527 (20,1%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,61; 1,14]; p=0,2480	0,86 [0,67; 1,11]; p=0,2479	-2,8% [-7,5%; 1,9%]; p=0,2469	0,84 [0,63; 1,11] p=0,2126
3	52/525 (9,9%)	NA [NA; NA]	63/527 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,55; 1,19]; p=0,2849	0,83 [0,59; 1,17]; p=0,2853	-2,1% [-5,8%; 1,7%]; p=0,2841	0,80 [0,55; 1,15] p=0,2238
4	27/525 (5,1%)	NA [NA; NA]	35/527 (6,6%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,45; 1,28]; p=0,3015	0,77 [0,48; 1,26]; p=0,3018	-1,5% [-4,3%; 1,3% ]; p=0,2999	0,76 [0,46; 1,26] p=0,2845
<b>Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung (BPI 9a-9g)</b>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
1	88/525 (16,8%)	NA [NA; NA]	84/527 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,77; 1,47]; p=0,7139	1,05 [0,80; 1,38]; p=0,7142	0,8% [-3,6%; 5,3%]; p=0,7140	1,06 [0,79; 1,44] p=0,6849
2	40/525 (7,6%)	NA [NA; NA]	43/527 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,59; 1,45]; p=0,7430	0,93 [0,62; 1,41]; p=0,7432	-0,5% [-3,8%; 2,7%]; p=0,7431	0,92 [0,60; 1,41] p=0,6993
3	26/525 (5,0%)	NA [NA; NA]	16/527 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,88; 3,16]; p=0,1131	1,63 [0,89; 2,99]; p=0,1156	1,9% [-0,4%; 4,3%]; p=0,1114	1,62 [0,87; 3,03] p=0,1289
4	14/525 (2,7%)	NA [NA; NA]	12/527 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,54; 2,56]; p=0,6821	1,17 [0,55; 2,51]; p=0,6828	0,4% [-1,5%; 2,3%]; p=0,6826	1,14 [0,53; 2,47] p=0,7367

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko

a: ITT-Population

b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel

Vorbehandlung (ja vs. nein)

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Für den *Endpunkt Schmerz gemäß BPI* zeigt sich in der Studie TITAN in der Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (BPI Item 3) bei einer MCID von 2 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid. In den hier vorliegenden Daten sind insgesamt 89 (17,0%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 65 (12,3%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 1,40 [1,01; 1,93]  $p=0,0412$ . Dies bedeutet, dass die Chance auf eine Verbesserung des schlimmsten Schmerzes um zwei Punkte auf der BPI Skala durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid um 40% erhöht wird. Für die übrigen MCIDs zeigen sich in der Studie TITAN keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zum Placebo und ADT Kontrollarm in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung.

Für die durchschnittliche Schmerzintensität (Item 3-6), sowie die Schmerzbeeinträchtigung (Item 9a-9g) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zum Placebo und ADT Kontrollarm in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MCIDs von 1, 2, 3 und 4 Punkten.

Abbildung 14 bis Abbildung 37 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt *Schmerz gemäß BPI-SF* für die ITT-Population.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

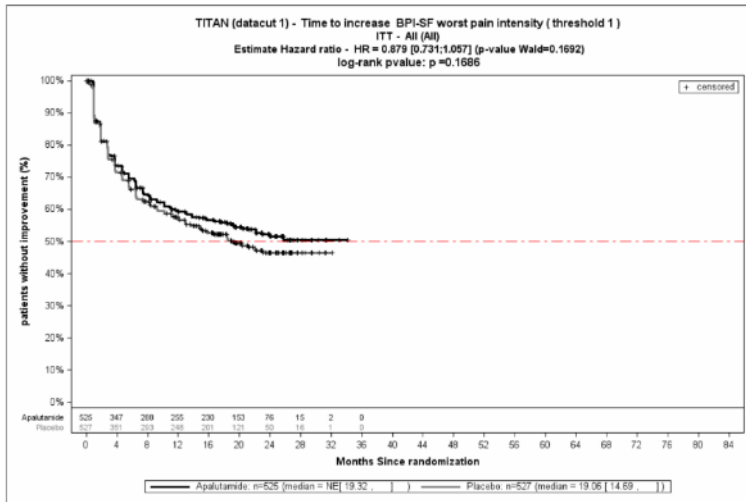


Abbildung 14: BPI 3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 1

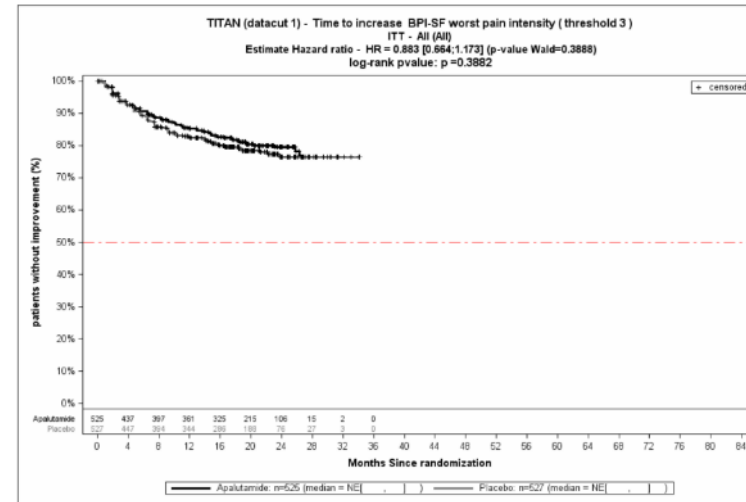


Abbildung 16: BPI 3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 3

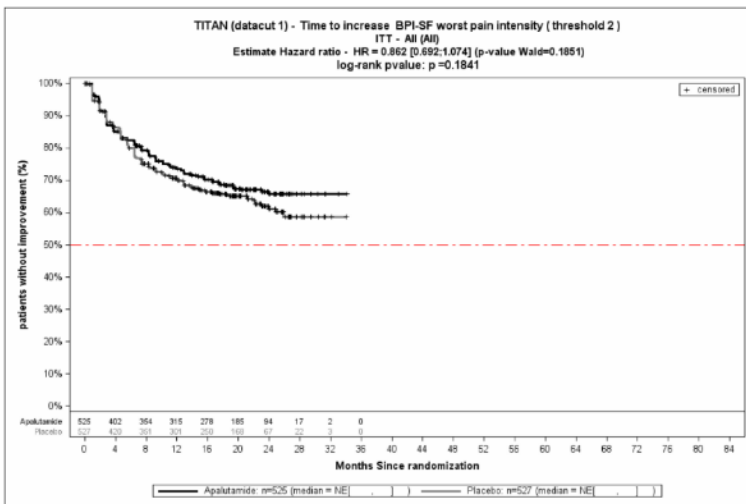


Abbildung 15: BPI 3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 2

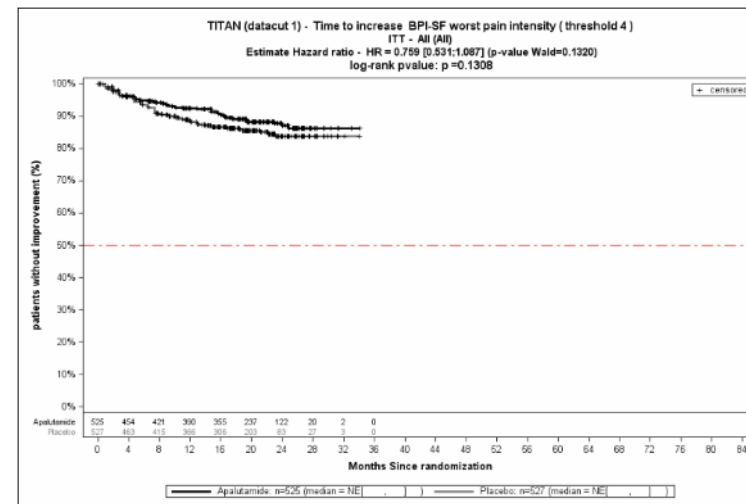


Abbildung 17: BPI 3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

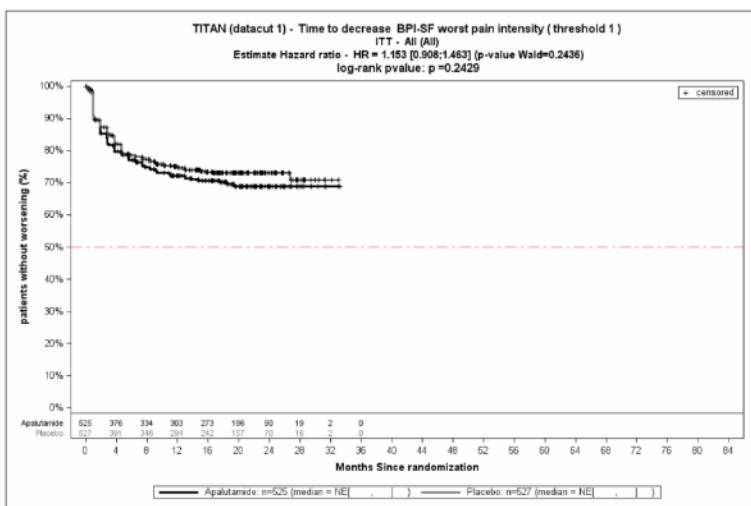


Abbildung 18: BPI 3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 1

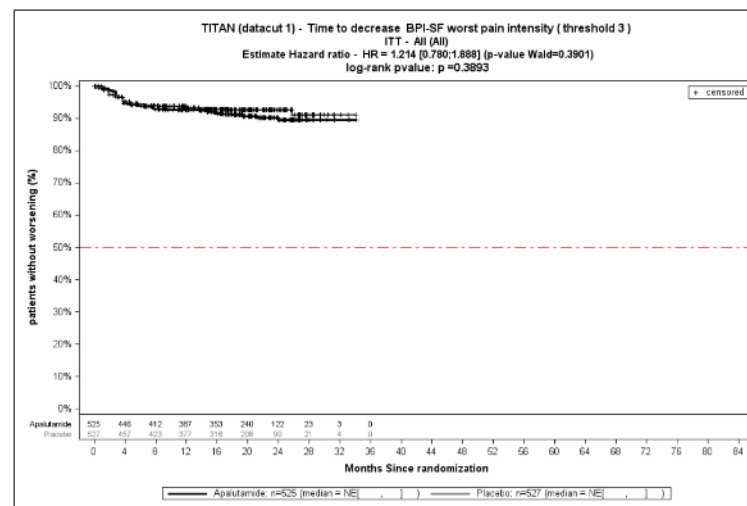


Abbildung 20: BPI 3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 3

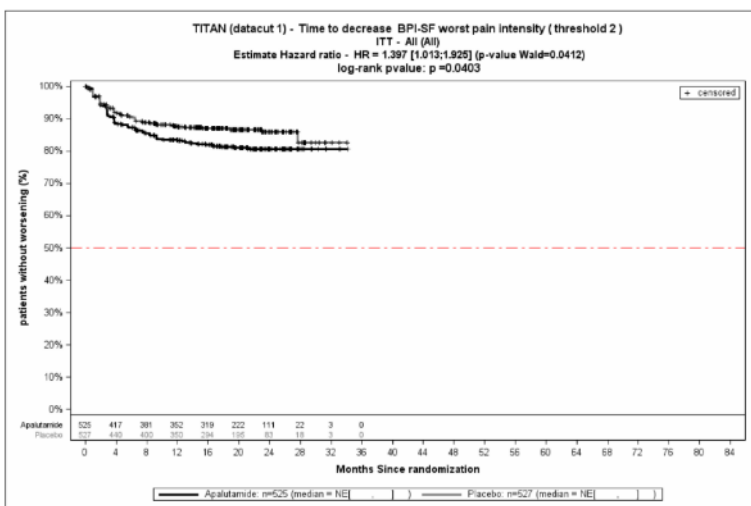


Abbildung 19: BPI 3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 2

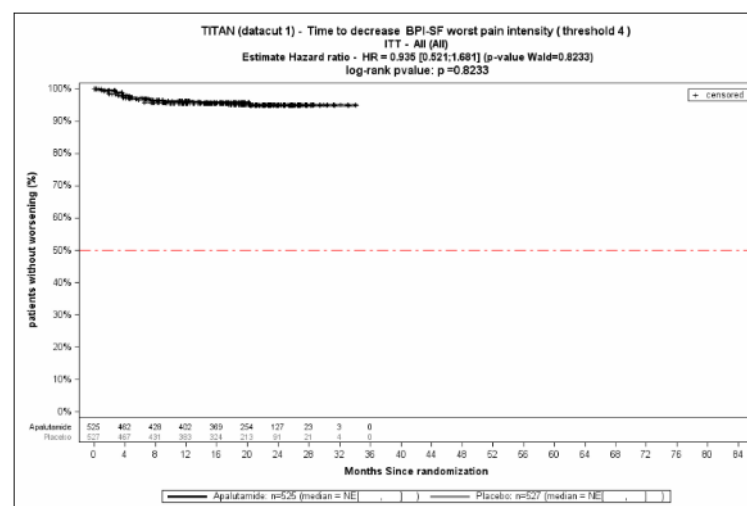


Abbildung 21: BPI 3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

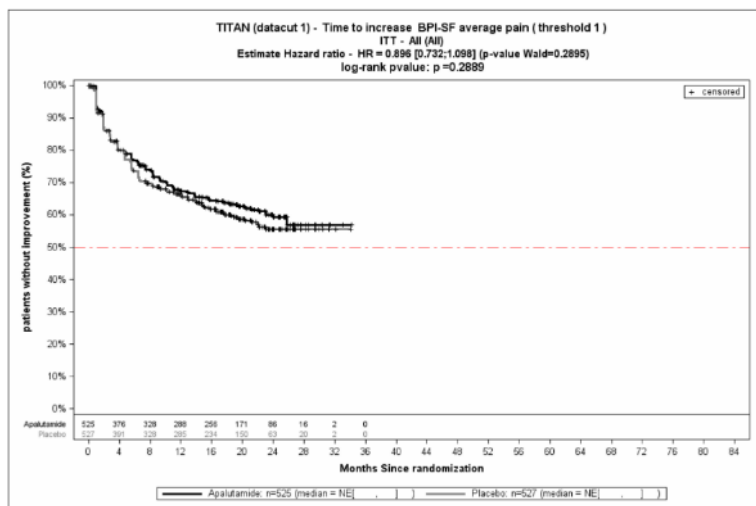


Abbildung 22: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 1

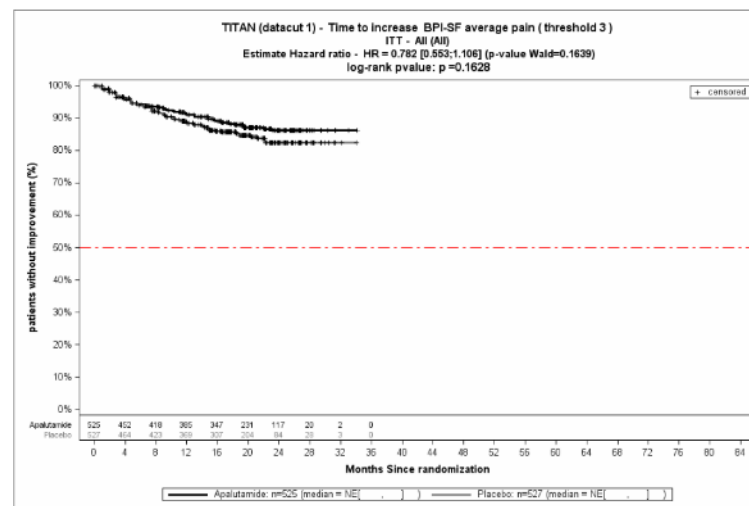


Abbildung 24: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 3

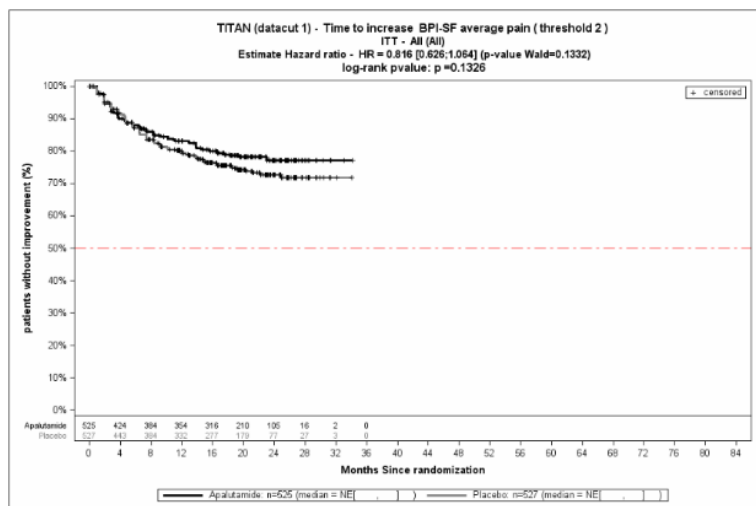


Abbildung 23: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 2

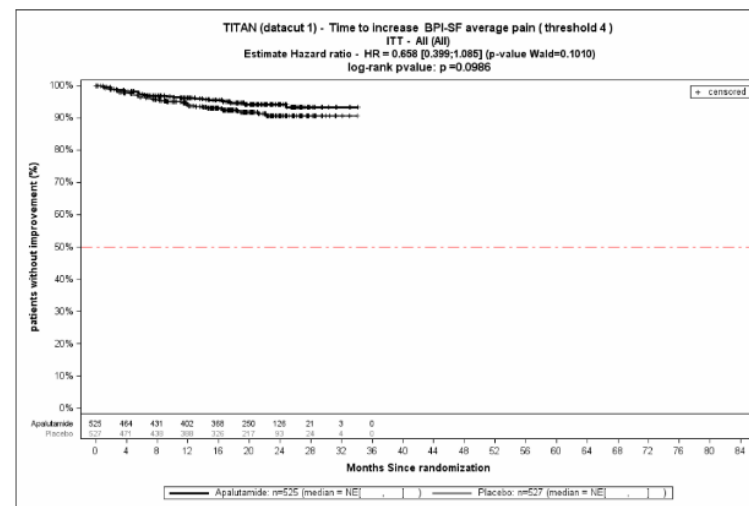


Abbildung 25: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

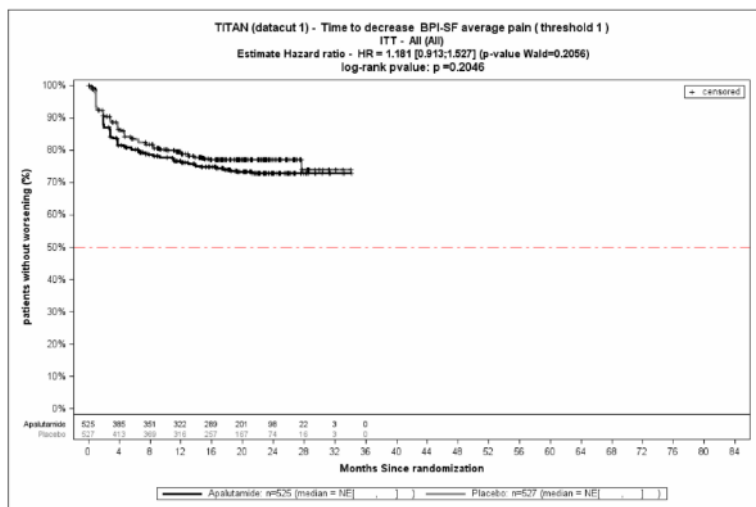


Abbildung 26: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 1

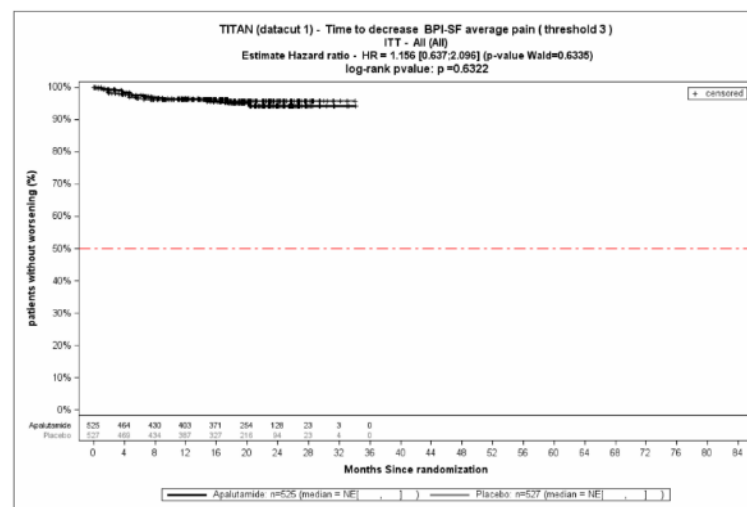


Abbildung 28: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 3

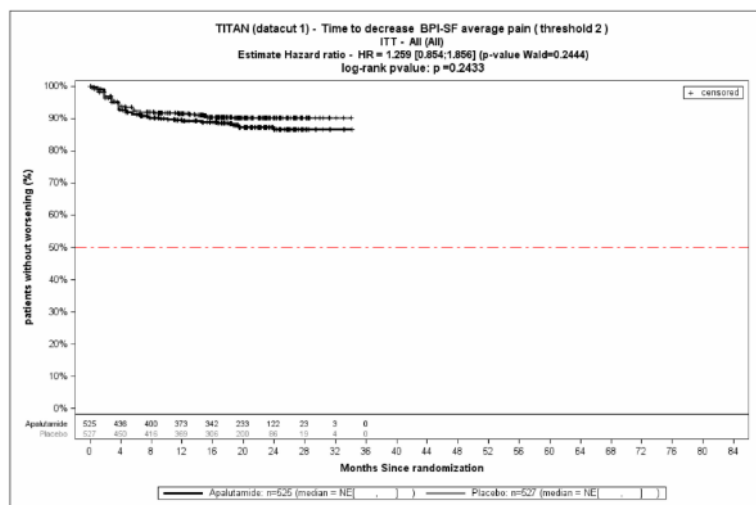


Abbildung 27: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 2

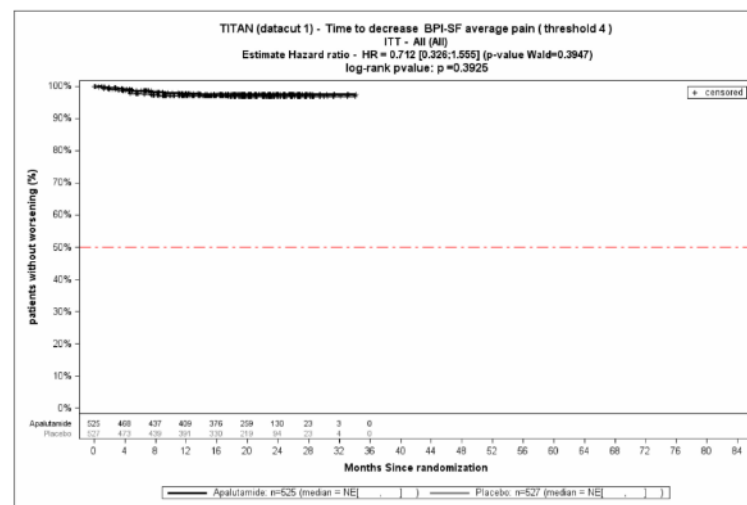


Abbildung 29: BPI 3-6 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

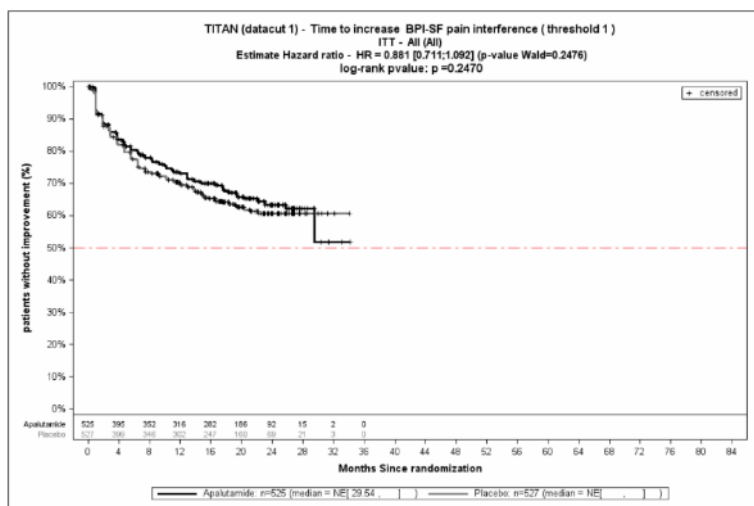


Abbildung 30: BPI 9a-9g – Verschlechterung, MCID 1

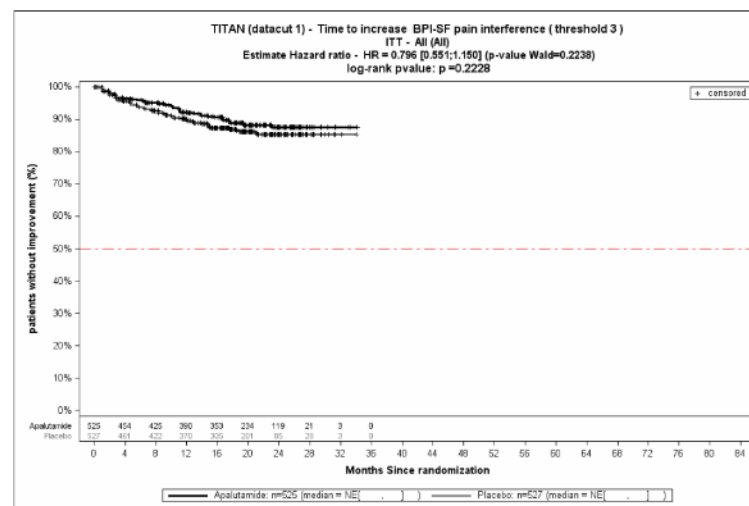


Abbildung 32: BPI 9a-9g – Verschlechterung, MCID 3

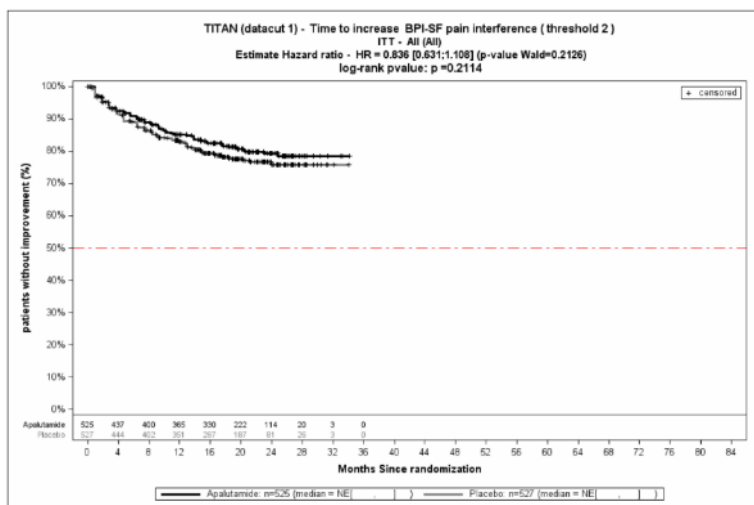


Abbildung 31: BPI 9a-9g – Verschlechterung, MCID 2

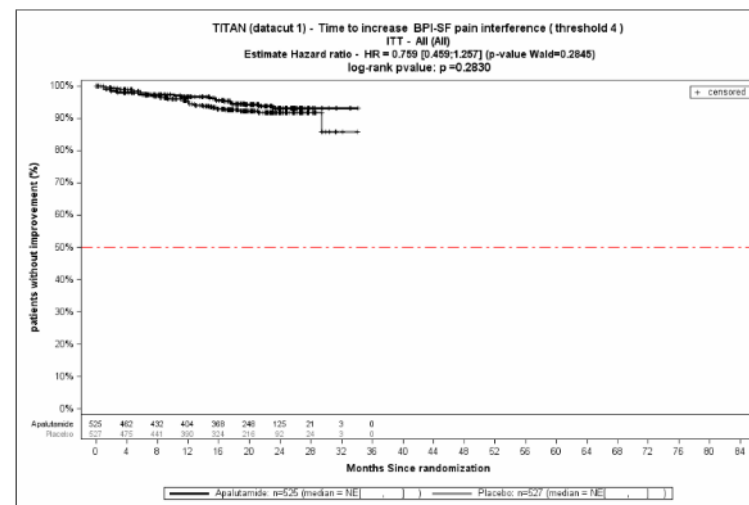


Abbildung 33: BPI 9a-9g – Verschlechterung, MCID 4



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

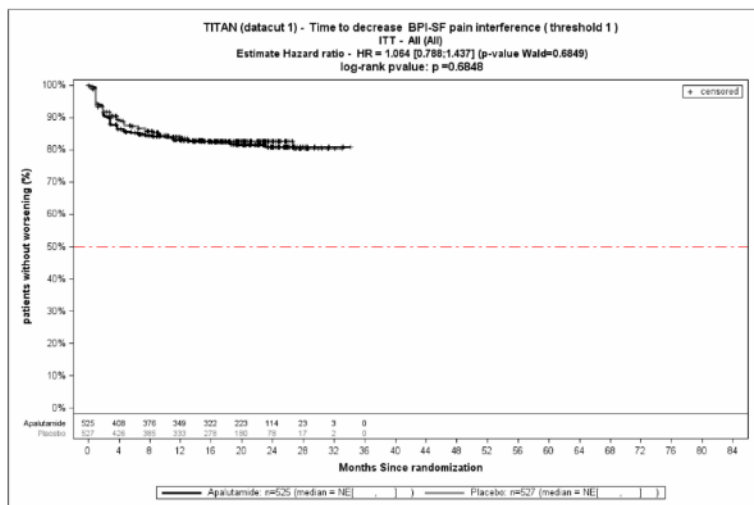


Abbildung 34: BPI 9a-9g – Verbesserung, MCID 1

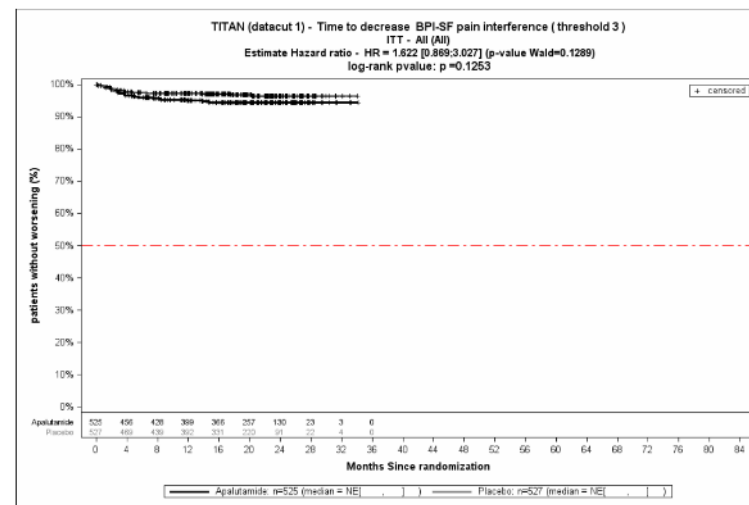


Abbildung 36: BPI 9a-9g – Verbesserung, MCID 3

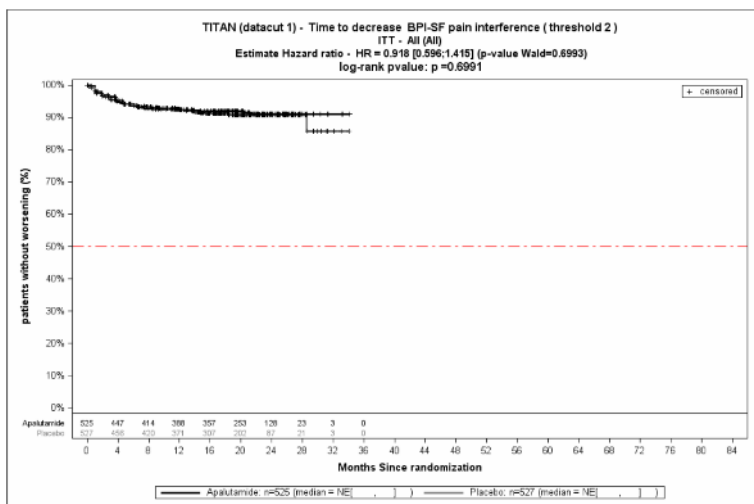


Abbildung 35: BPI 9a-9g – Verbesserung, MCID 2

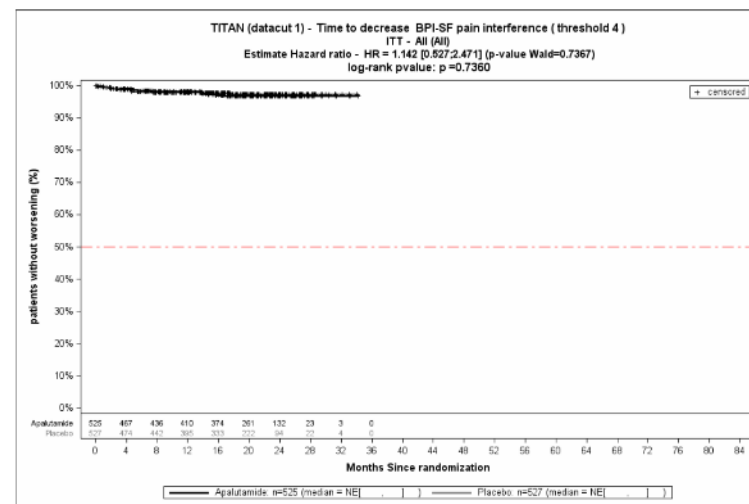


Abbildung 37: BPI 9a-9g – Verbesserung, MCID 4

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.11 Morbidität – Fatigue gemäß BFI

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Fatigue gemäß BFI

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>In der Studie TITAN wird die Schwere und der Einfluss der krebsbezogenen Fatigue mittels des Instruments BFI erhoben.</p> <p><i>Behandlungsphase</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der <i>Fatigue gemäß BFI</i> wird erhoben zur Baseline und zu Tag 1 eines jeden Zyklus bis zum Abbruch der Studienmedikation einschließlich dem Behandlungsende (es sei denn, die Erhebung liegt innerhalb des vorherigen Zyklus). Das darin beinhaltete Tagebuch für 7 Tage wird innerhalb der Woche, die zur regulären zyklischen Visite führt, erhoben. Der finale Erhebungstag deckt sich mit dem Tag der regulären Visite.</li> </ul> <p><i>Post-Behandlungsphase</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Nachbeobachtungsphase wird das Tagebuch für 7 Tage zu jedem vierten Zyklus, für die sechs Tage vor und dem Tag der Visite, bis zu 12 Monaten nach Behandlungsende erhoben. Zur Analyse der BFI Skalen werden die Durchschnittswerte über 7 Tage der Tagebücher herangezogen.</li> </ul> <p><i>Auswertung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Auswertung der Daten erfolgt auf Basis der Analyse in der Behandlungsphase sowie in der Post-Behandlungsphase. Der Durchschnitt der über das Tagebuch für 7 Tage erhobenen Daten wird für die Analyse herangezogen.</li> </ul> <p>Der BFI setzt sich aus verschiedenen Subskalen zusammen: Es werden Daten zur stärksten Fatigue und zur Fatigue-Beeinträchtigung erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stärkste Fatigue (BFI 3)</li> <li>• Fatigue-Beeinträchtigung (BFI 4a-4f)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– die allgemeine Aktivität (Item 4a)</li> <li>– die Stimmung (Item 4b)</li> <li>– das Gehvermögen (4c)</li> <li>– die normale Belastung (Arbeit oder Haushalt; Item 4d)</li> <li>– die Beziehung zu anderen Menschen Item 4e)</li> <li>– die Lebensfreude (Item 4f)</li> </ul> <p>Die Datenauswertung erfolgt anhand von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung (Kaplan-Meier-Analyse)             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Folgende Skalen werden mit den entsprechenden MCIDs analysiert:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>stärkste Fatigue (BFI 3): MCID = 2, 3 und 6 Punkte</li> <li>Fatigue-Beeinträchtigung (BFI 4a-4f) MCID = 1,5, 3 und 6 Punkte</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
--	--

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue gemäß BFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Fatigue gemäß BFI* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Fatigue gemäß BFI* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Fatigue gemäß BFI* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Fatigue gemäß BFI* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *Fatigue gemäß BFI* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Fatigue gemäß BFI* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Rücklaufquote des BFI nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Baseline	503	525	95,8	525	95,8	513	527	97,3	527	97,3
Zyklus 2	503	520	96,7	525	95,8	506	523	96,7	525	96,4
Zyklus 3	494	512	96,5	523	94,5	496	515	96,3	524	94,7
Zyklus 4	489	504	97,0	523	93,5	493	507	97,2	522	94,4
Zyklus 5	470	492	95,5	522	90,0	479	496	96,6	521	91,9
Zyklus 6	465	480	96,9	520	89,4	456	474	96,2	514	88,7
Zyklus 7	458	472	97,0	516	88,8	447	463	96,5	513	87,1
Zyklus 8	455	468	97,2	512	88,9	442	454	97,4	512	86,3
Zyklus 9	446	459	97,2	511	87,3	437	445	98,2	509	85,9
Zyklus 10	428	446	96,0	507	84,4	410	425	96,5	505	81,2
Zyklus 11	424	441	96,1	505	84,0	399	408	97,8	500	79,8
Zyklus 12	422	436	96,8	503	83,9	389	400	97,3	493	78,9
Zyklus 13	420	433	97,0	498	84,3	372	386	96,4	483	77,0
Zyklus 14	336	420	80,0	492	68,3	290	362	80,1	478	60,7
Zyklus 15	402	417	96,4	489	82,2	341	355	96,1	476	71,6
Zyklus 16	323	410	78,8	482	67,0	269	341	78,9	470	57,2
Zyklus 17	379	397	95,5	478	79,3	309	326	94,8	464	66,6
Zyklus 18	307	389	78,9	473	64,9	235	303	77,6	458	51,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Zyklus 19	366	385	95,1	467	78,4	279	294	94,9	454	61,5
Zyklus 20	286	372	76,9	464	61,6	226	284	79,6	446	50,7
Zyklus 21	312	334	93,4	462	67,5	247	263	93,9	441	56,0
Zyklus 22	234	307	76,2	457	51,2	183	227	80,6	439	41,7
Zyklus 23	250	273	91,6	455	54,9	185	196	94,4	433	42,7
Zyklus 24	183	243	75,3	451	40,6	143	172	83,1	427	33,5
Zyklus 25	202	220	91,8	449	45,0	145	154	94,2	420	34,5
Zyklus 26	144	192	75,0	446	32,3	99	128	77,3	417	23,7
Zyklus 27	127	160	79,4	446	28,5	91	106	85,8	413	22,0
Zyklus 28	95	124	76,6	445	21,3	68	80	85,0	413	16,5
Zyklus 29	84	96	87,5	443	19,0	60	65	92,3	412	14,6
Zyklus 30	53	74	71,6	443	12,0	38	49	77,6	411	9,2
Zyklus 31	33	45	73,3	443	7,4	28	32	87,5	411	6,8
Zyklus 32	22	25	88,0	442	5,0	21	22	95,5	411	5,1
Zyklus 33	20	20	100,0	442	4,5	11	13	84,6	410	2,7
Zyklus 34	9	10	90,0	442	2,0	9	10	90,0	410	2,2
Zyklus 35	6	6	100,0	442	1,4	4	6	66,7	410	1,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Zyklus 36	3	3	100,0	442	0,7	4	5	80,0	410	1,0
Zyklus 37	2	2	100,0	442	0,5	2	2	100,0	410	0,5
Zyklus 38	1	1	100,0	442	0,2	0	0	0	410	0,0

a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Für die Patienten unter Therapie liegen die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instruments BFI zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei über 95%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Zyklus 16 bei über 80% und rangieren daran anschließend für den Behandlungsarm Apalutamid und ADT zwischen 71% (Zyklus 30) und 100% (z.B. Zyklus 33) im Kontrollarm Placebo und ADT zwischen 66% (Zyklus 35) und 100% (Zyklus 37).

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population liegen die Rücklaufquoten zur Baseline in beiden Studienarmen bei über 95%. Ab Zyklus 14 sinkt für den Behandlungsarm Apalutamid und ADT die Rücklaufquote auf unter 80%, wohingegen sie im Kontrollarm bereits zu Zyklus 11 auf unter 80% sinkt. Ab Zyklus 21 ist in beiden Studienarmen ein kontinuierlicher Rückgang der Rücklaufquoten zu verzeichnen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Fatigue gemäß BFI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI 3)</b>								
2	168/525 (32,0%)	NA [NA; NA]	161/527 (30,6%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,82; 1,39]; p=0,6098	1,05 [0,88; 1,25]; p=0,6093	1,5% [-4,1%; 7,1%]; p=0,6092	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4429
3	105/525 (20,0%)	NA [NA; NA]	85/527 (16,1%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,95; 1,78]; p=0,1016	1,24 [0,96; 1,61]; p=0,1024	3,9% [-0,8%; 8,5%]; p=0,1010	1,27 [0,95; 1,69] p=0,1051
6	15/525 (2,9%)	NA [NA; NA]	13/527 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,55; 2,47]; p=0,6956	1,16 [0,56; 2,41]; p=0,6955	0,4% [-1,6%; 2,3%]; p=0,6951	1,14 [0,54; 2,39] p=0,7376
<b>Verbesserung der stärksten Fatigue (BFI 3)</b>								
2	61/525 (11,6%)	NA [NA; NA]	72/527 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,58; 1,20]; p=0,3178	0,85 [0,62; 1,17]; p=0,3188	-2,0% [-6,1%; 2,0%]; p=0,3179	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2627
3	35/525 (6,7%)	NA [NA; NA]	38/527 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,57; 1,48]; p=0,7247	0,92 [0,59; 1,44]; p=0,7246	-0,6% [-3,6%; 2,5%]; p=0,7246	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6558
6	5/525 (1,0%)	NA [NA; NA]	7/527 (1,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,22; 2,27]; p=0,5669	0,72 [0,23; 2,25]; p=0,5681	-0,4% [-1,7%; 0,9%]; p=0,5658	0,75 [0,24; 2,36] p=0,6235
<b>Verschlechterung der Fatigue-Beeinträchtigung (BFI 4a-4f)</b>								
1,5	142/525 (27,0%)	NA [NA; NA]	144/527 (27,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,75; 1,30]; p=0,9270	0,99 [0,81; 1,21]; p=0,9270	-0,3% [-5,6%; 5,1%]; p=0,9270	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9130
3	64/525 (12,2%)	NA [NA; NA]	60/527 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,74; 1,57]; p=0,6865	1,07 [0,77; 1,49]; p=0,6860	0,8% [-3,1%; 4,7%]; p=0,6860	1,08 [0,76; 1,53] p=0,6773
6	11/525 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,46; 2,62]; p=0,8236	1,10 [0,47; 2,57]; p=0,8235	0,2% [-1,5%; 1,9%]; p=0,8233	1,05 [0,45; 2,48] p=0,9075



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verbesserung der Fatigue-Beeinträchtigung (BFI 4a-4f)</b>								
1,5	58/525 (11,0%)	NA [NA; NA]	60/527 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,66; 1,42]; p=0,8613	0,97 [0,69; 1,36]; p=0,8612	-0,3% [-4,2%; 3,5%]; p=0,8613	0,97 [0,67; 1,39] p=0,8510
3	17/525 (3,2%)	NA [NA; NA]	21/527 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,42; 1,54]; p=0,5077	0,81 [0,43; 1,51]; p=0,5073	-0,8% [-3,0%; 1,5%]; p=0,5067	0,80 [0,42; 1,52] p=0,4944
6	2/525 (0,4%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,01]; p=0,9935	0,99 [0,14; 6,98]; p=0,9935	-0,0% [-0,7%; 0,7%]; p=0,9935	1,08 [0,15; 7,68] p=0,9382
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko a: ITT-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Für die *Fatigue gemäß BFI* zeigen sich weder in der stärksten *Fatigue* (Item 3), noch in der *Fatigue-Beeinträchtigung* (Item 4a-4f) statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung in den entsprechenden MCIDs von 2, 3 und 6 bzw. 1,5, 3 und 6 Punkten. Es ergeben sich somit keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten von Apalutamid oder Placebo. Abbildung 38 bis Abbildung 49 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

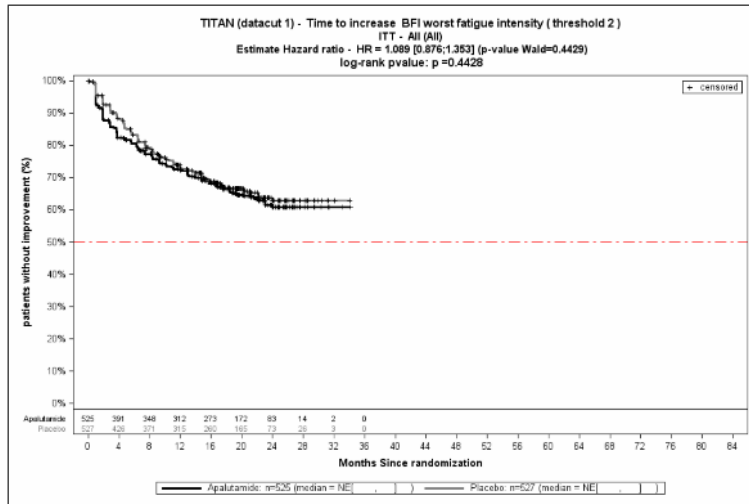


Abbildung 38: BFI3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 2

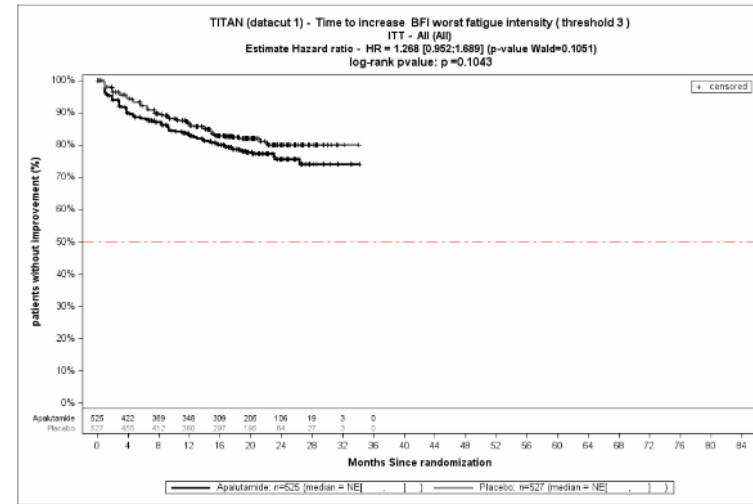


Abbildung 40: BFI3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 3

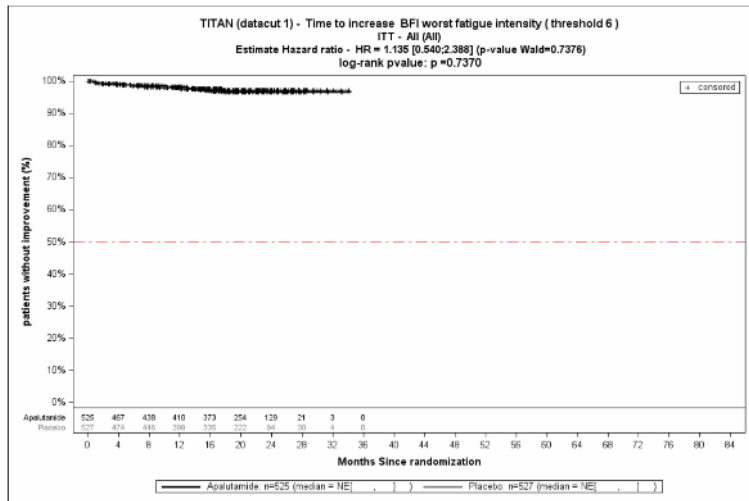


Abbildung 39: BFI3 – Zeit bis zur Verschlechterung, MCID 6

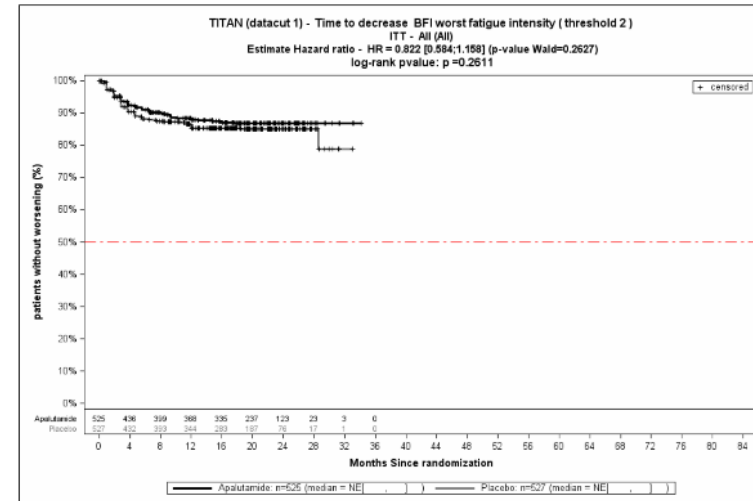


Abbildung 41: BFI3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

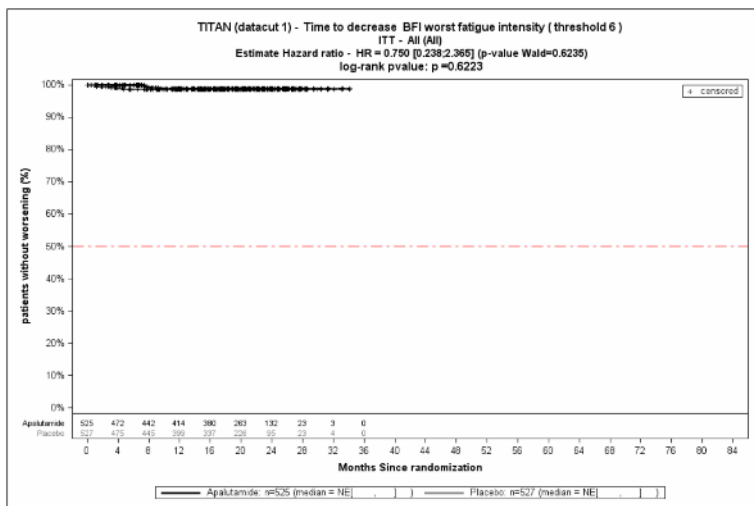


Abbildung 42: BFI3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 6

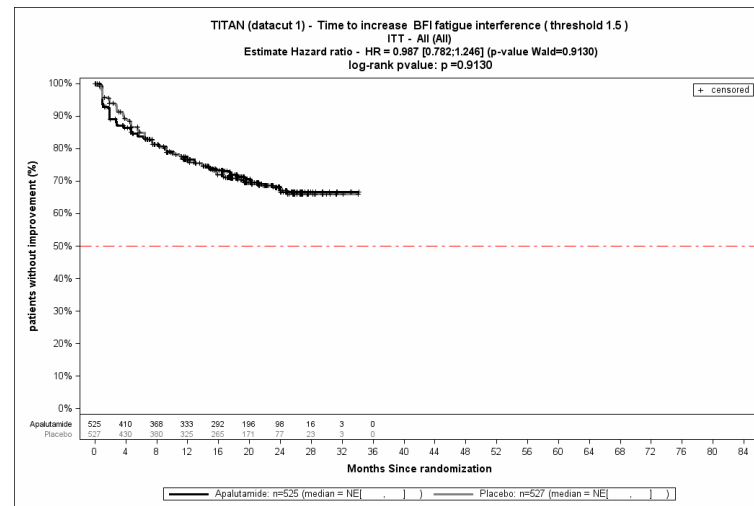


Abbildung 44: BFI 4a-4f – Verschlechterung, MCID 1,5

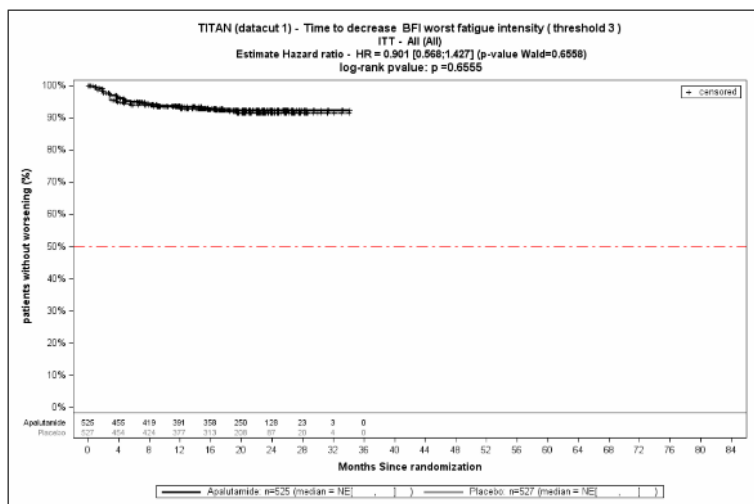


Abbildung 43: BFI3 – Zeit bis zur Verbesserung, MCID 3

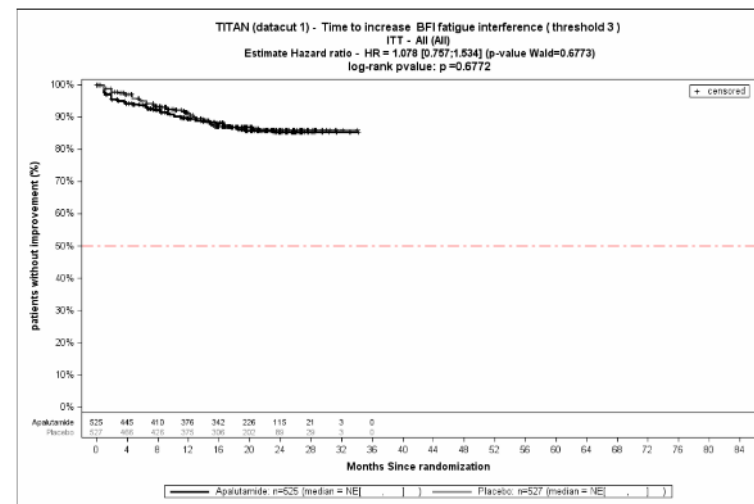


Abbildung 45: BFI 4a-4f – Verschlechterung, MCID 3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

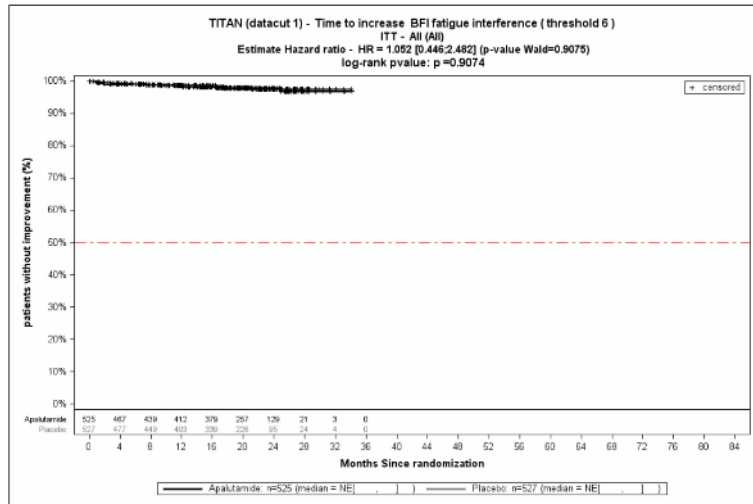


Abbildung 46: BFI 4a-4f – Verschlechterung, MCID 6

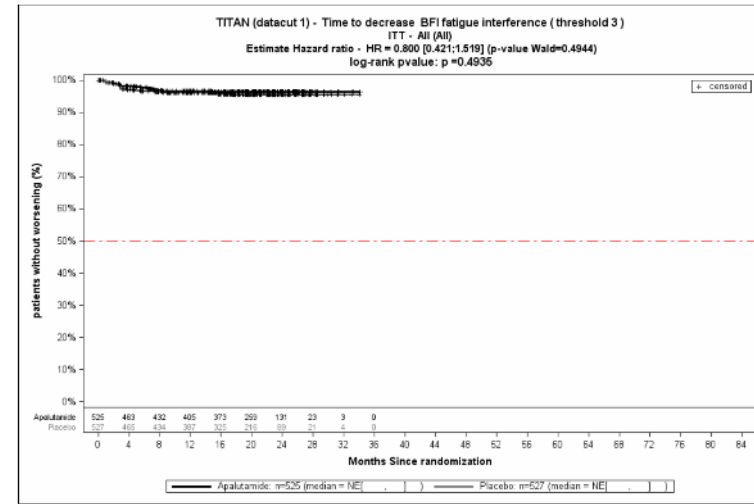


Abbildung 48: BFI 4a-4f – Verbesserung, MCID 3

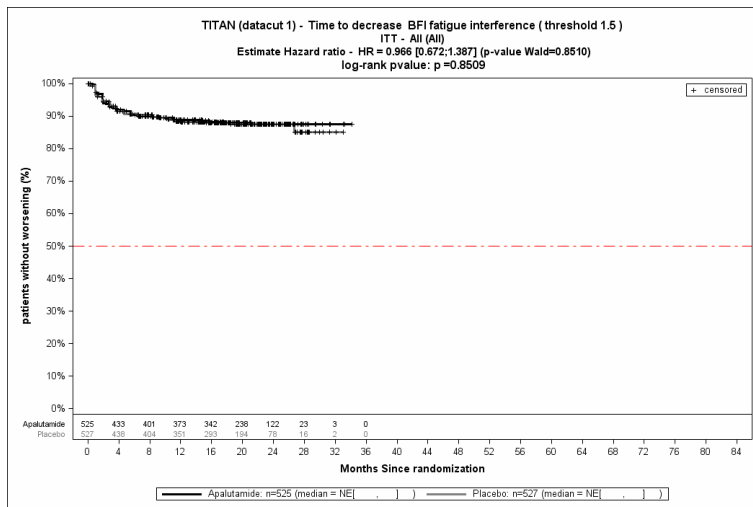


Abbildung 47: BFI 4a-4f – Verbesserung, MCID 1,5)

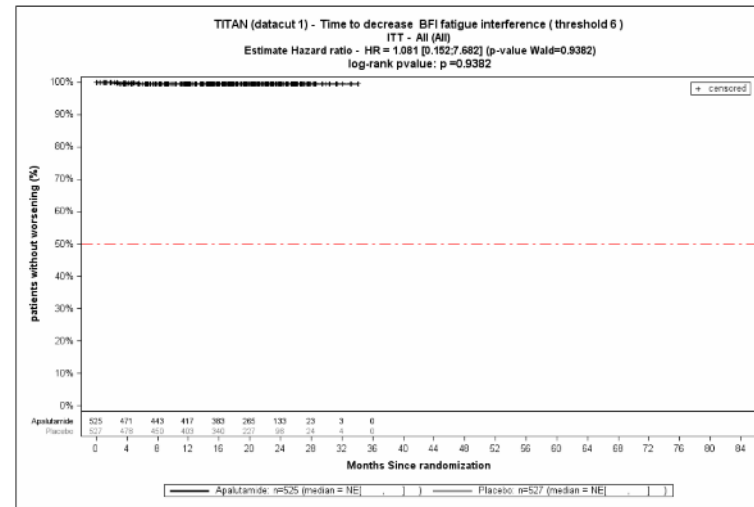


Abbildung 49: BFI 4a-4f – Verbesserung, MCID 6

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-53: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>In der TITAN Studie wurde für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life, HRQoL) der Fragebogen FACT-P erhoben.</p> <p>Behandlungsphase Die Erhebung des FACT-P erfolgt zur Baseline und anschließend an jedem ersten Tag der Zyklen 2, 3, 4, 5, 6, 7 und anschließend alle zwei Zyklen bis zum Behandlungsende.</p> <p>Post-Behandlungsphase Der FACT-P wird in der Nachbeobachtungsphase alle vier Monate bis zum Monat 12 nach Behandlungsende erhoben.</p> <p>Der FACT-P setzt sich aus 5 Subskalen zusammen: 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G) - physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB) - soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-Being, SFWB) - funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB) - emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB) eine Prostatakarzinom-spezifische Subskala (Prostate Cancer Subscale, PCS)</p> <p>Die Datenauswertung erfolgt anhand von Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung (Kaplan-Meier-Analyse) Folgende Skalen werden mit den entsprechenden MCID analysiert:</p>

- die fünf Subskalen (MCID=3)
- FACT-P Gesamtscore (MCID=10)
- FACT-G Gesamtscore (MCID=5, 7 und 9)
- TOI (Trial Outcome Index): (MCID: = 5, 6, 9)
- PCS (MCID=3, 5)
- PRS (Pain Related Subscale):  
schmerzbezogene Frage des PCS und PWB (MCID=2 und 3)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Um die Aussagekraft des Endpunktes *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die

Rücklaufquote ist gemäß SAP definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie unter Behandlung befindlichen Patienten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse zur Rücklaufquote des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) b
Baseline	396	525	75,4	525	75,4	400	527	75,9	527	75,9
Zyklus 2	387	520	74,4	525	73,7	409	523	78,2	525	77,9
Zyklus 3	382	512	74,6	523	73,0	400	515	77,7	524	76,3
Zyklus 4	393	504	78,0	523	75,1	398	507	78,5	522	76,2
Zyklus 5	391	492	79,5	522	74,9	397	496	80,0	521	76,2
Zyklus 6	381	480	79,4	520	73,3	391	474	82,5	514	76,1
Zyklus 7	366	472	77,5	516	70,9	362	463	78,2	513	70,6
Zyklus 9	364	459	79,3	511	71,2	378	445	84,9	509	74,3
Zyklus 11	360	441	81,6	505	71,3	354	408	86,8	500	70,8
Zyklus 13	366	433	84,5	498	73,5	328	386	85,0	483	67,9
Zyklus 15	348	417	83,5	489	71,2	307	355	86,5	476	64,5
Zyklus 17	334	397	84,1	478	69,9	273	326	83,7	464	58,8
Zyklus 19	314	385	81,6	467	67,2	246	294	83,7	454	54,2
Zyklus 21	278	334	83,2	462	60,2	224	263	85,2	441	50,8
Zyklus 23	228	273	83,5	455	50,1	168	196	85,7	433	38,8
Zyklus 25	175	220	79,5	449	39,0	134	154	87,0	420	31,9
Zyklus 27	96	160	60,0	446	21,5	56	106	52,8	413	13,6
Zyklus 29	76	96	79,2	443	17,2	58	65	89,2	412	14,1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) b	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragebögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) a	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) b	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) b
Zyklus 31	25	45	55,6	443	5,6	23	32	71,9	411	5,6
Zyklus 33	14	20	70,0	442	3,2	11	13	84,6	410	2,7
Zyklus 35	4	6	66,7	442	0,9	4	6	66,7	410	1,0
Zyklus 37	2	1	50,0	442	0,2	2	2	100,0	410	0,5

a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

b: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Für die Patienten unter Therapie liegen die Rücklaufquoten für die Erhebung des Instruments *FACT-P* zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei über 75%. Im Kontrollarm Placebo und ADT erreichen die Rücklaufquoten bereits zu Zyklus 5 80% und im Studienarm Apalutamid und ADT erreichen die Rücklaufquoten zu Zyklus 11 über 80%. Von der Baseline bis zum Zyklus 13 rangiert die Rücklaufquote zwischen 75% und 85% in beiden Studienarmen. Über alle Behandlungszyklen hinweg schwanken die Rücklaufquoten im Behandlungsarm Apalutamid und ADT zwischen 50% (Zyklus 37) und 84% (Zyklus 17) und im Kontrollarm Placebo und ADT zwischen 52% (Zyklus 27) und 100% (Zyklus 37).

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

für diese Population liegen die Rücklaufquoten zur Baseline in beiden Studienarmen bei über 75%. Ab Zyklus 21 sinkt die Rücklaufquote des Kontrollarms Placebo und ADT auf 50% und ab Zyklus 22 sinkt die Rücklaufquote des Behandlungsarmes auf 50%.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verbesserung des Physischen Wohlbefindens (PWB)</b>								
3	102/525 (19,4%)	NA [NA; NA]	128/527 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,56; 1,01]; p=0,0551	0,80 [0,64; 1,01]; p=0,0565	-4,9% [-9,8%; 0,1%]; p=0,0551	0,77 [0,59; 1,00] p=0,0500
<b>Verschlechterung des Physischen Wohlbefindens (PWB)</b>								
3	260/525 (49,5%)	5,55 [4,63; 7,39]	251/527 (47,6%)	11,01 [7,36; 12,91]	1,08 [0,85; 1,38]; p=0,5287	1,04 [0,92; 1,18]; p=0,5289	1,9% [-4,0%; 7,8%]; p=0,5288	1,14 [0,95; 1,36] p=0,1577
<b>Verbesserung des Sozialen/ familiären Wohlbefindens (SFWB)</b>								
3	199/525 (37,9%)	14,75 [5,55; NA]	217/527 (41,2%)	7,46 [4,67; 15,67]	0,87 [0,67; 1,12]; p=0,2695	0,92 [0,80; 1,07]; 0,2702	-3,2% [-9,0%; 2,5%]; p=0,2696	0,89 [0,73; 1,09] p=0,2500
<b>Verschlechterung des Sozialen/ familiären Wohlbefindens (SFWB)</b>								
3	251/525 (47,8%)	5,55 [3,75; 7,39]	243/527 (46,1%)	6,47 [4,60; 9,27]	1,07 [0,84; 1,38]; p=0,5684	1,04 [0,91; 1,18]; p=0,5675	1,7% [-4,2%; 7,6%]; p=0,5674	1,05 [0,87; 1,26] p=0,6126
<b>Verbesserung des Emotionalen Wohlbefindens (EWB)</b>								
3	177/525 (33,7%)	24,05 [14,75; NA]	187/527 (35,5%)	20,27 [7,42; NA]	0,92 [0,71; 1,20]; p=0,5463	0,95 [0,81; 1,12]; p=0,5457	-1,7% [-7,4%; 3,9%]; p=0,5456	0,91 [0,73; 1,12] p=0,3555
<b>Verschlechterung des Emotionalen Wohlbefindens (EWB)</b>								
3	221/525 (42,1%)	12,88 [9,33; 16,53]	235/527 (44,6%)	9,79 [7,39; 13,01]	0,90 [0,70; 1,15]; p=0,3998	0,94 [0,82; 1,08]; p=0,3987	-2,5% [-8,4%; 3,3%]; p=0,3984	0,92 [0,76; 1,11] p=0,3697

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verbesserung des Funktionellen Wohlbefindens (FWB)</b>								
3	211/525 (40,2%)	9,43 [4,63; 16,59]	224/527 (42,5%)	7,39 [4,63; 11,37]	0,91 [0,71; 1,16]; p=0,4404	0,95 [0,82; 1,09]; p=0,4418	-2,3% [-8,2%; 3,6%]; p=0,4415	0,91 [0,75; 1,11] p=0,3518
<b>Verschlechterung des Funktionellen Wohlbefindens (FWB)</b>								
3	267/525 (50,9%)	4,63 [3,71; 5,62]	283/527 (53,7%)	5,62 [4,63; 7,42]	0,89 [0,69; 1,14]; p=0,3451	0,95 [0,85; 1,06]; p=0,3450	-2,8% [-8,7%; 3,0%]; p=0,3446	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6287
<b>Verbesserung der Prostatakarzinom-spezifischen Subskala (PCS)</b>								
3	236/525 (45,0%)	5,55 [3,71; 9,03]	242/527 (45,9%)	3,71 [2,793; 5,55]	0,96 [0,75; 1,23]; p=0,7526	0,98 [0,86; 1,12]; 0,7532	-1,0% [-6,9% ; 5,0%]; p=0,7531	0,90 [0,74; 1,08] p=0,2598
<b>Verschlechterung der Prostatakarzinom-spezifischen Subskala (PCS)</b>								
3	276/525 (52,6%)	4,63 [3,19; 5,52]	275/527 (52,2%)	5,55 [4,60; 7,39]	1,02 [0,79; 1,30]; p=0,9003	1,01 [0,90; 1,13]; 0,9000	0,4% [-5,5%; 6,3%]; p=0,9001	1,13 [0,95; 1,34] p=0,1636
<b>Verbesserung der Schmerz-spezifischen Subskala (PRS)</b>								
2	182/525 (34,7%)	22,11 [12,98; NA]	171/527 (32,4%)	NA [16,59; NA]	1,11 [0,85; 1,43]; p=0,4457	1,07 [0,90; 1,26]; p=0,4451	2,2% [-3,5%; 7,9%]; p=0,4448	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5873
3	138/525 (26,3%)	NA [NA; NA]	132/527 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,81; 1,41]; p=0,6450	1,05 [0,85; 1,29]; p=0,6445	1,2% [-4,0%; 6,5%]; p=0,6444	1,04 [0,81; 1,32] p=0,7653
<b>Verschlechterung der Schmerz-spezifischen Subskala (PRS)</b>								
2	263/525 (50,1%)	4,67 [3,71; 7,39]	267/527 (50,7%)	6,50 [4,63; 9,23]	0,98 [0,76; 1,25]; p=0,8455	0,99 [0,88; 1,11]; p=0,8454	-0,6% [-6,6%; 5,4%]; p=0,8454	1,02 [0,86; 1,21] p=0,8308
3	217/525 (41,3%)	12,945 [9,43; 16,66]	227/527 (43,1%)	12,912 [9,23; 15,15]	0,93 [0,73; 1,19]; p=0,5612	0,96 [0,83; 1,10]; p=0,5612	-1,8% [-7,7%; 4,2%]; p=0,5610	0,96 [0,80; 1,17] p=0,7049

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verbesserung des Trial Outcome Index (TOI)</b>								
5	227/525 (43,2%)	8,51 [4,63; 12,91]	240/527 (45,5%)	3,71 [2,79; 5,55]	0,91 [0,71; 1,16]; p=0,4470	0,95 [0,83; 1,08]; p=0,4469	-2,3% [-8,2%; 3,6%]; p=0,4466	0,87 [0,72; 1,05] p=0,1510
6	205/525 (39,0%)	12,91 [8,51; 18,50]	222/527 (42,1%)	5,62 [3,71; 11,07]	0,88 [0,68; 1,13]; p=0,3029	0,93 [0,80; 1,07]; p=0,3030	-3,1% [-8,9%; 2,8%]; p=0,3023	0,84 [0,69; 1,02] p=0,0736
9	149/525 (28,4%)	NA [NA; NA]	172/527 (32,6%)	29,34 [16,59; NA]	0,81 [0,62; 1,06]; p=0,1300	0,87 [0,73; 1,04]; p=0,1303	-4,2% [-9,7%; 1,2%]; p=0,1290	0,82 [0,65; 1,02] p=0,0804
<b>Verschlechterung des Trial Outcome Index (TOI)</b>								
5	284/525 (54,1%)	3,71 [2,79; 4,67]	293/527 (55,6%)	4,63 [3,71; 6,47]	0,94 [0,73; 1,20]; p=0,6135	0,97 [0,87; 1,08]; p=0,6128	-1,5% [-7,4%; 4,3%]; p=0,6128	1,01 [0,86; 1,20] p=0,8642
6	270/525 (51,4%)	4,63 [3,71; 7,39]	281/527 (53,3%)	7,39 [5,32; 9,23]	0,92 [0,72; 1,18]; p=0,5295	0,96 [0,86; 1,08]; p=0,5289	-1,9% [-7,8%; 4,0%]; p=0,5289	1,03 [0,87; 1,22] p=0,7471
9	235/525 (44,8%)	11,04 [7,39; 14,75]	234/527 (44,4%)	11,99 [9,23; 14,75]	1,01 [0,79; 1,30]; p=0,9086	1,01 [0,88; 1,15]; p=0,9085	0,3% [-5,6%; 6,2%]; p=0,9086	1,03 [0,85; 1,23] p=0,7873
<b>Verbesserung des FACT-P total Scores</b>								
10	189/525 (36,0%)	18,43 [12,85; NA]	205/527 (38,9%)	14,72 [7,39; 18,46]	0,88 [0,68; 1,14]; p=0,3244	0,93 [0,79; 1,08]; p=0,3250	-2,9% [-8,6%; 2,9%]; p=0,3245	0,88 [0,72; 1,08] p=0,2070

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Verschlechterung des FACT-P total Scores</b>								
10	247/525 (47,0%)	8,87 [4,70; 11,11]	253/527 (48,0%)	9,23 [7,39; 12,91]	0,96 [0,75; 1,23]; p=0,7494	0,98 [0,87; 1,11]; 0,7487	-1,0% [-6,9% ; 4,9%]; p=0,7487	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8539
<b>Verbesserung des FACT-G</b>								
5	228/525 (43,4%)	5,55 [3,71; 9,23]	255/527 (48,4%)	3,68 [2,79; 4,67]	0,81 [0,64; 1,04]; p=0,1015	0,90 [0,79; 1,02]; p=0,1018	-5,0% [-10,9%; 1,0%]; p=0,1009	0,84 [0,70; 1,01] p=0,0681
7	203/525 (38,7%)	14,92 [7,46; 20,37]	219/527 (41,6%)	9,23 [5,55; 14,75]	0,88 [0,69; 1,14]; p=0,3337	0,93 [0,80; 1,08]; p=0,3341	-2,9% [-8,7%; 3,0%]; p=0,3337	0,90 [0,74; 1,09] p=0,2765
9	169/525 (32,2%)	NA [18,40; NA]	192/527 (36,4%)	16,59 [11,07; NA]	0,82 [0,64; 1,07]; p=0,1424	0,88 [0,75; 1,04]; p=0,1427	-4,2% [-9,9%; 1,4%]; p=0,1417	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1272
<b>Verschlechterung des FACT-G</b>								
5	296/525 (56,4%)	2,83 [2,79; 3,75]	286/527 (54,3%)	4,60 [3,68; 5,55]	1,09 [0,85; 1,40]; p=0,4809	1,04 [0,93; 1,15]; p=0,4801	2,1% [-3,7% ; 8,0%]; p=0,4799	1,13 [0,96; 1,34] p=0,1424
7	264/525 (50,3%)	5,55 [3,75; 9,23]	267/527 (50,7%)	6,47 [4,67; 9,20]	0,98 [0,77; 1,26]; p=0,9013	0,99 [0,88; 1,12]; p=0,9011	-0,4% [-6,3%; 5,5%]; p=0,9011	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9918
9	233/525 (44,4%)	11,07 [8,31; 14,75]	237/527 (45,0%)	11,04 [7,46; 13,40]	0,98 [0,76; 1,25]; p=0,8424	0,99 [0,87; 1,13]; p=0,8422	-0,6% [-6,5%; 5,3%]; p=0,8422	0,98 [0,82; 1,18] p=0,8619

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MCID	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, EWB=Emotionales Wohlbefinden (engl. Emotional Well-Being), FACT-G=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – generell (engl. The Functional Assesment of Cancer Therapy – General), FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate), FWB=Funktionelles Wohlbefinden (engl. Functional Well-Being), HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PCS=Prostatakarzinom-spezifische Subskala (engl. Prostate Cancer Subscale), PRS=Schmerz-spezifische Subskala (engl. Pain Related Subscale), PWB=Physisches Wohlbefinden (engl. Physical Well-Being), RD=Risikodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Relatives Risiko (engl. Risk Ratio), SFWB=Soziales/ Familiäres Wohlbefinden (engl. Social/ Family Well-Being), TOI=Trials Outcome Index</p> <p>a: ITT-Population</p> <p>b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. &gt; 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. &gt; 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>								

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *FACT-P* zeigen sich in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MCIDs keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT. Abbildung 50 bis Abbildung 77 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt *FACT-P*.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

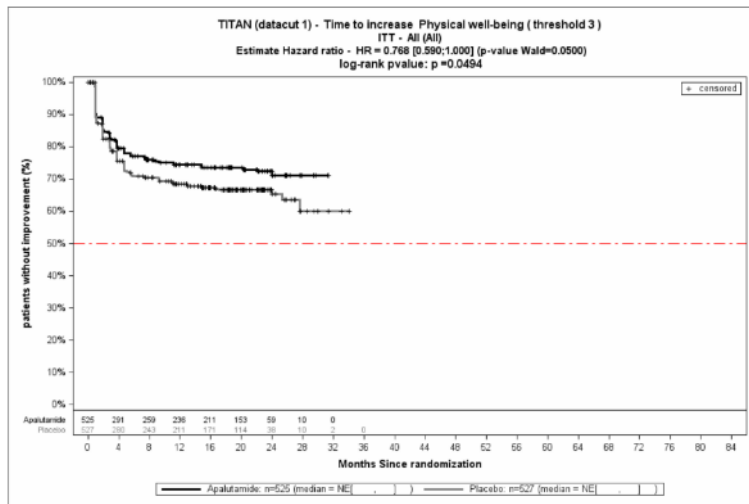


Abbildung 50: FACT-P (PWB; MCID 3) – Verbesserung

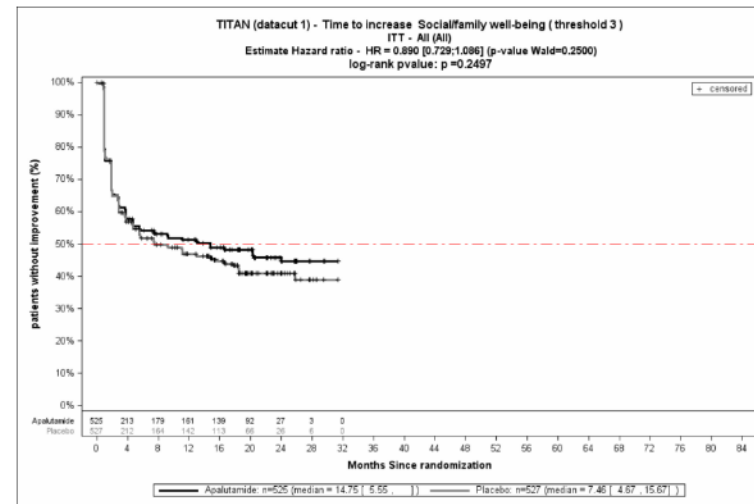


Abbildung 52: FACT-P (SFWB; MCID 3) – Verbesserung

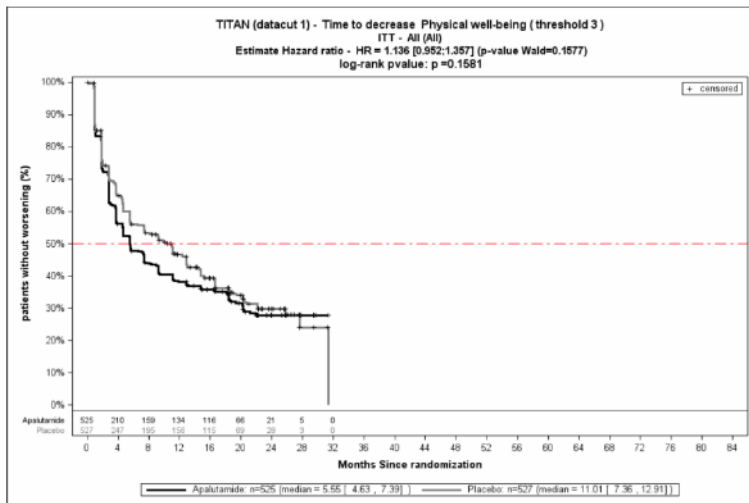


Abbildung 51: FACT-P (PWB; MCID 3) – Verschlechterung

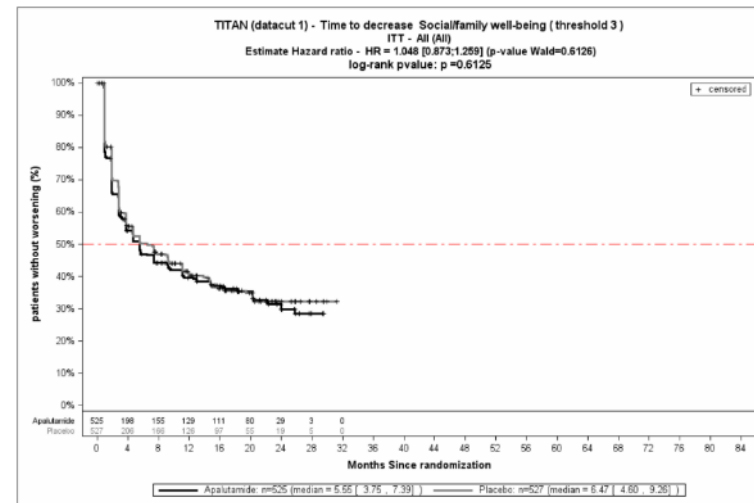


Abbildung 53: FACT-P (SFWB; MCID 3) – Verschlechterung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

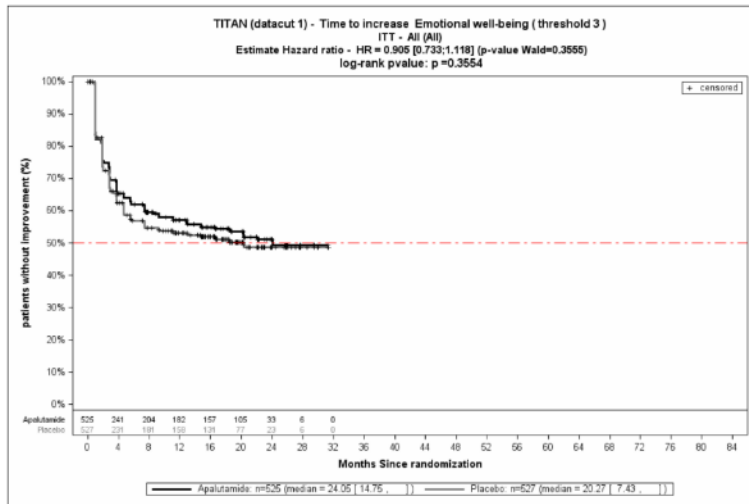


Abbildung 54: FACT-P (EWB; MCID 3) – Verbesserung

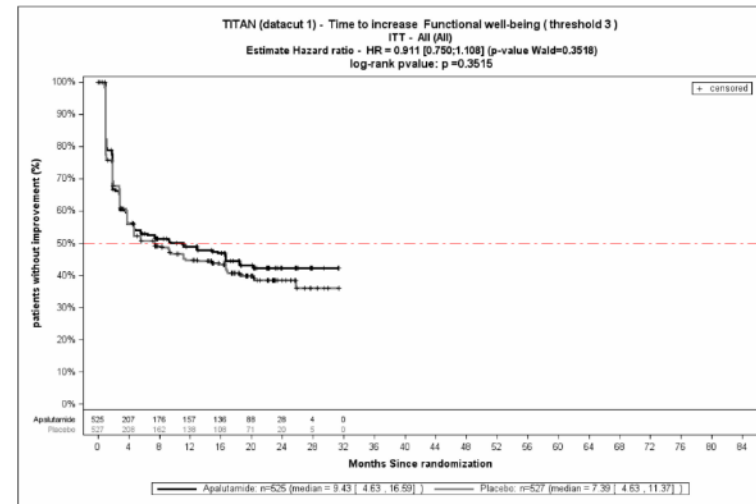


Abbildung 56: FACT-P (FWB; MCID 3) – Verbesserung

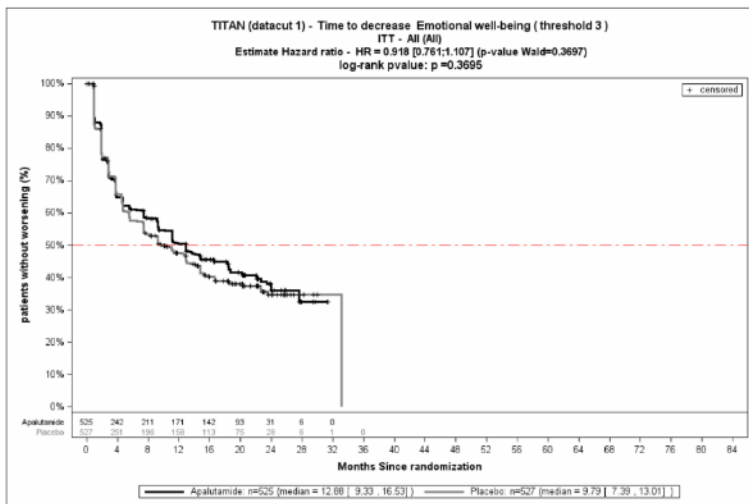


Abbildung 55: FACT-P (EWB; MCID 3) – Verschlechterung

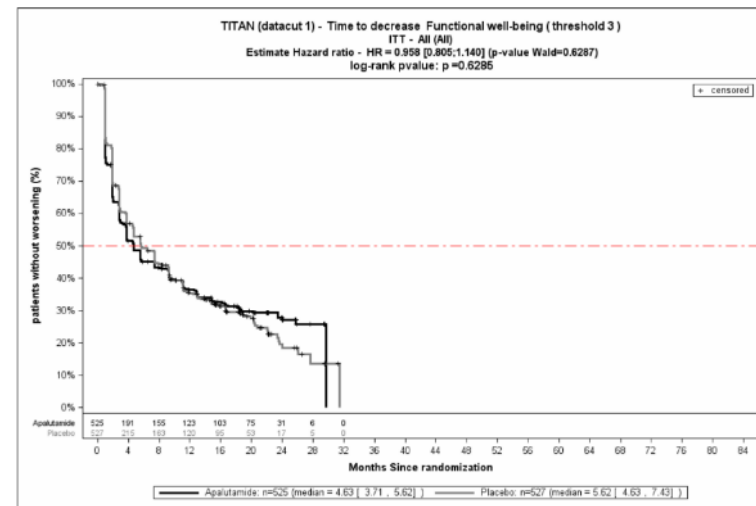


Abbildung 57: FACT-P (FWB; MCID 3) – Verschlechterung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

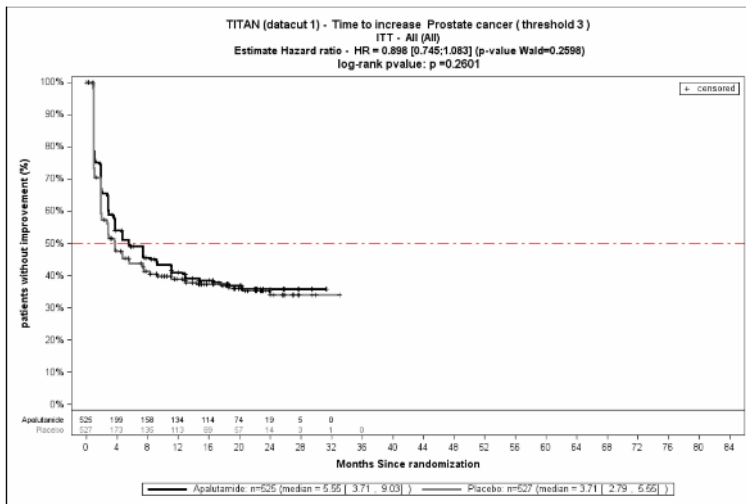


Abbildung 58: FACT-P (PCS; MCID 3) – Verbesserung

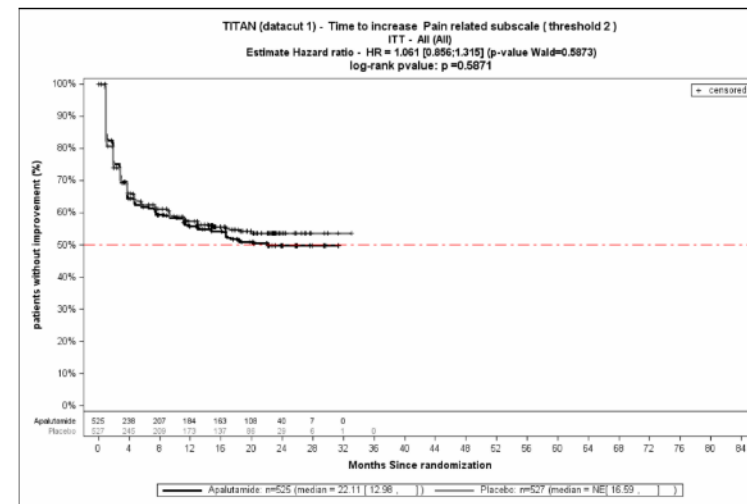


Abbildung 60: FACT-P (PRS; MCID 2) – Verbesserung

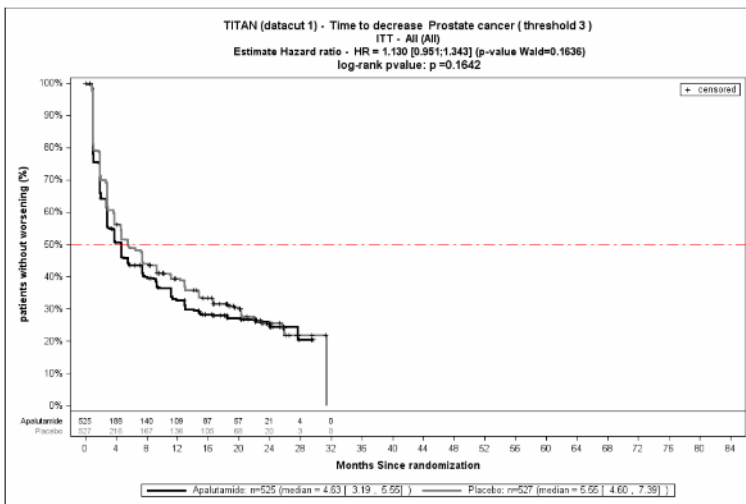


Abbildung 59: FACT-P (PCS; MCID 3) – Verschlechterung

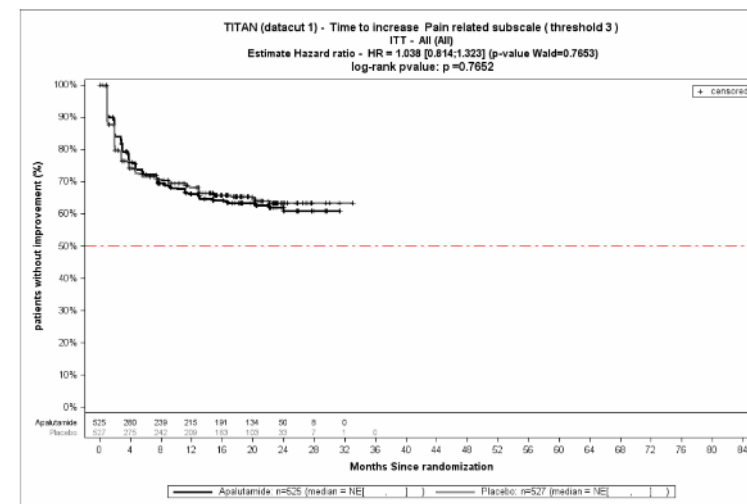


Abbildung 61: FACT-P (PRS; MCID 3) – Verbesserung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

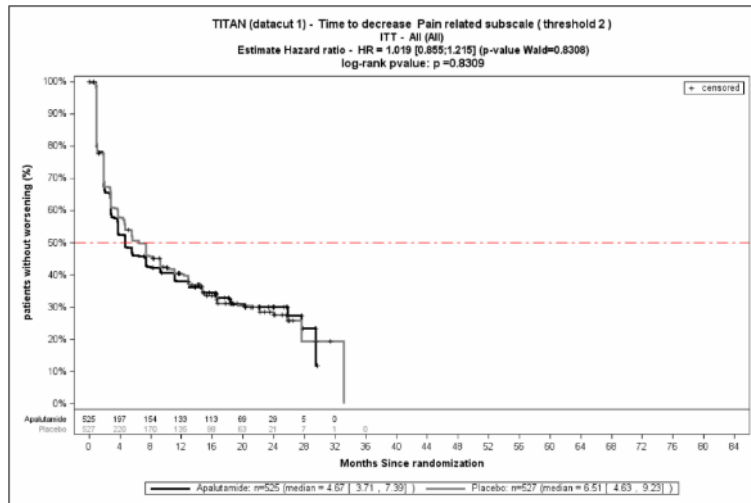


Abbildung 62: FACT-P (PCS; MCID 2) – Verschlechterung

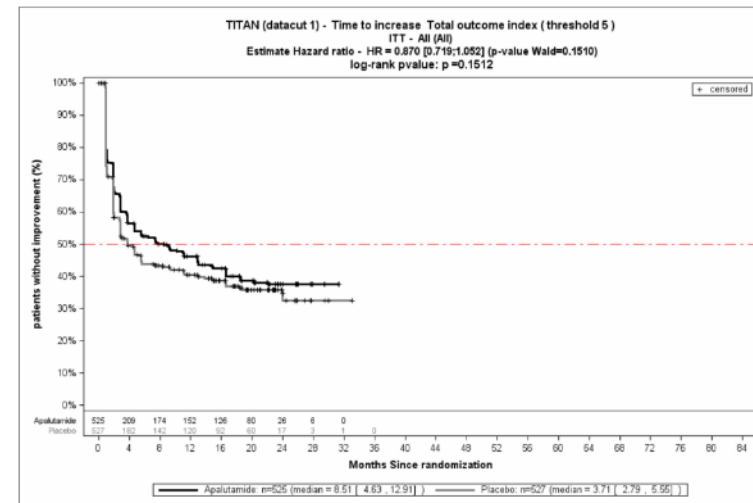


Abbildung 64: FACT-P (TOI; MCID 5) – Verbesserung

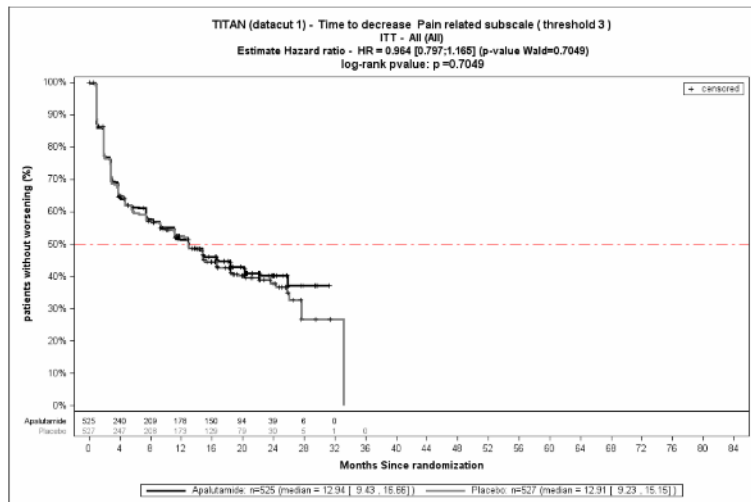


Abbildung 63: FACT-P (PRS; MCID 3) – Verschlechterung

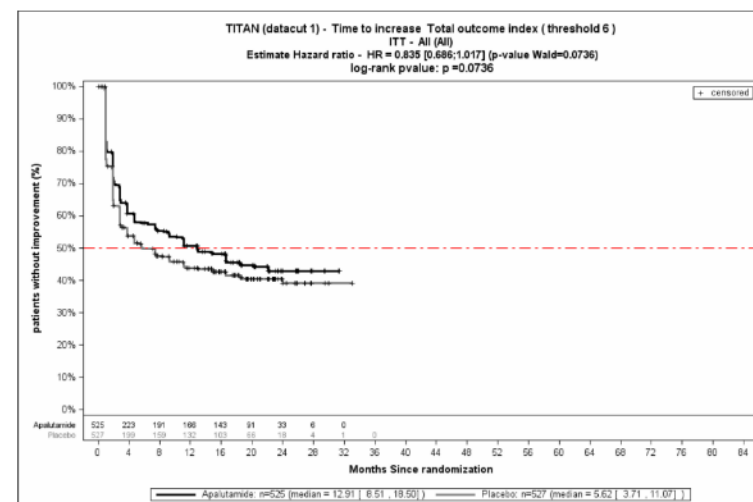


Abbildung 65: FACT-P (TOI; MCID 6) – Verbesserung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

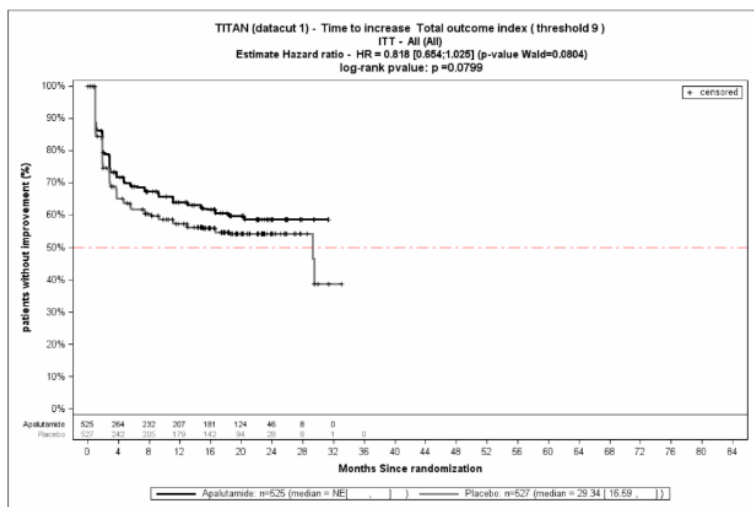


Abbildung 66: FACT-P (TOI; MCID 9) – Verbesserung

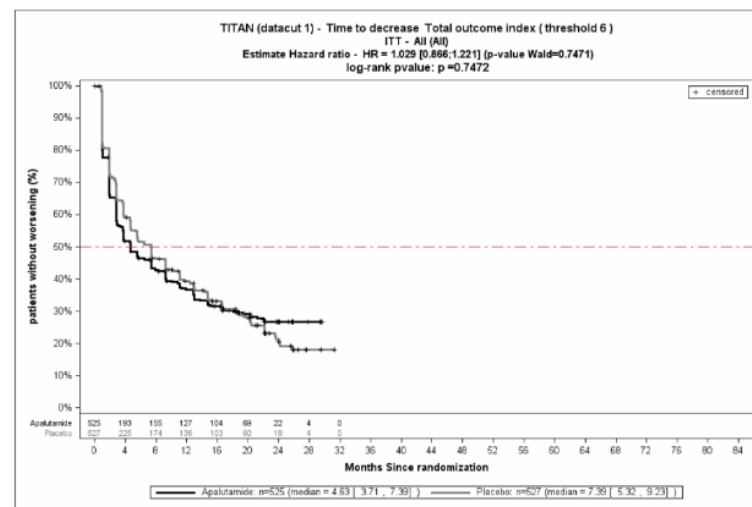


Abbildung 68: FACT-P (TOI; MCID 6) – Verschlechterung

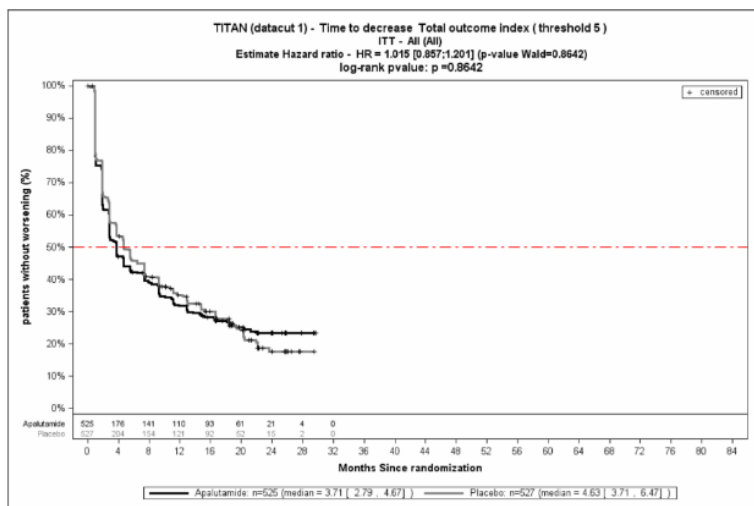


Abbildung 67: FACT-P (TOI; MCID 5) – Verschlechterung

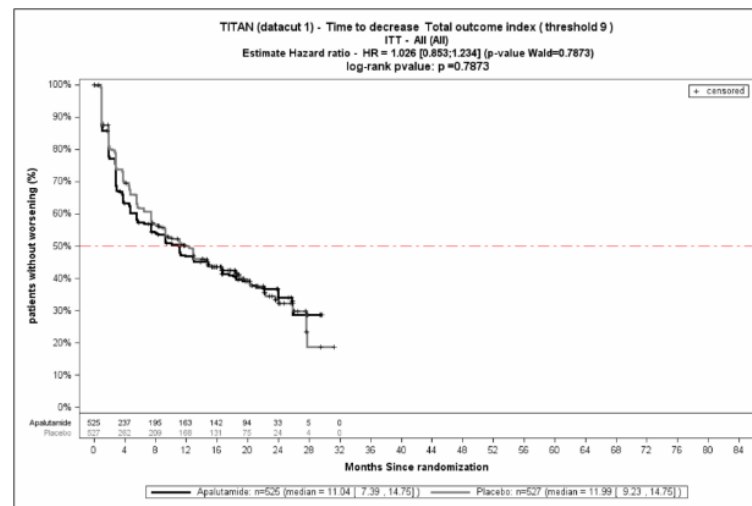


Abbildung 69: FACT-P (TOI; MCID 9) – Verschlechterung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

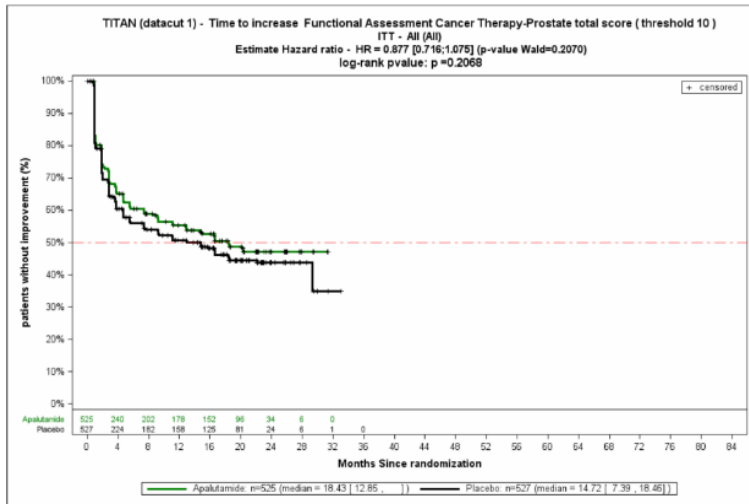


Abbildung 70: FACT-P (Total; MCID 10) – Verbesserung

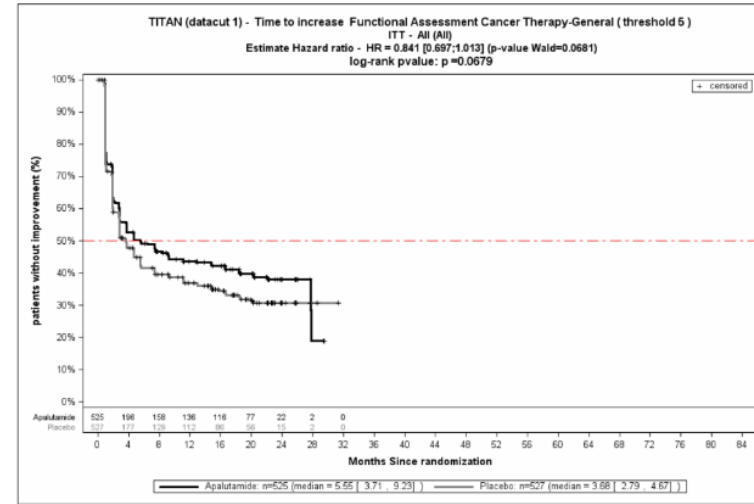


Abbildung 72: FACT-P (FACT-G; MCID 5) – Verbesserung

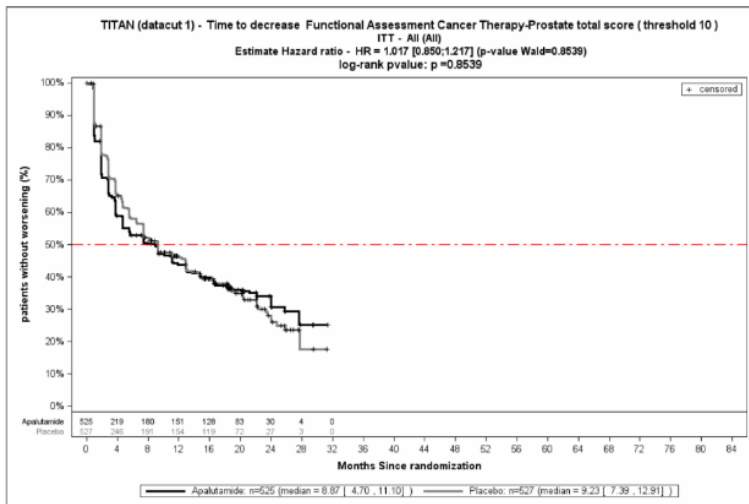


Abbildung 71: FACT-P (Total; MCID 10) – Verschlechterung

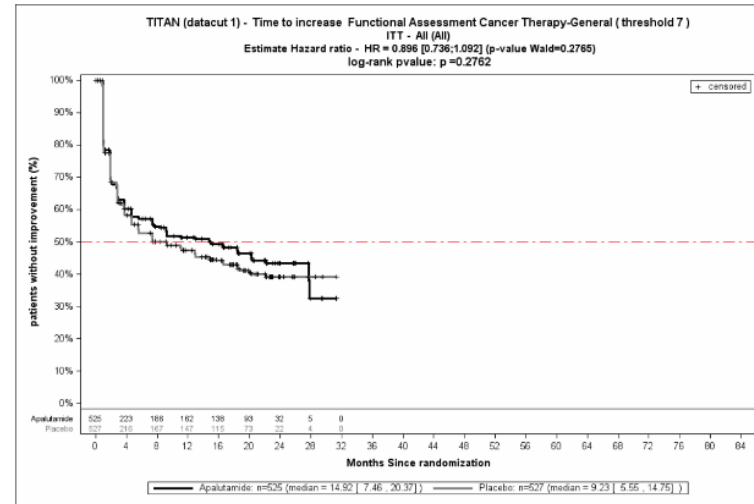


Abbildung 73: FACT-P (FACT-G; MCID 7) – Verbesserung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

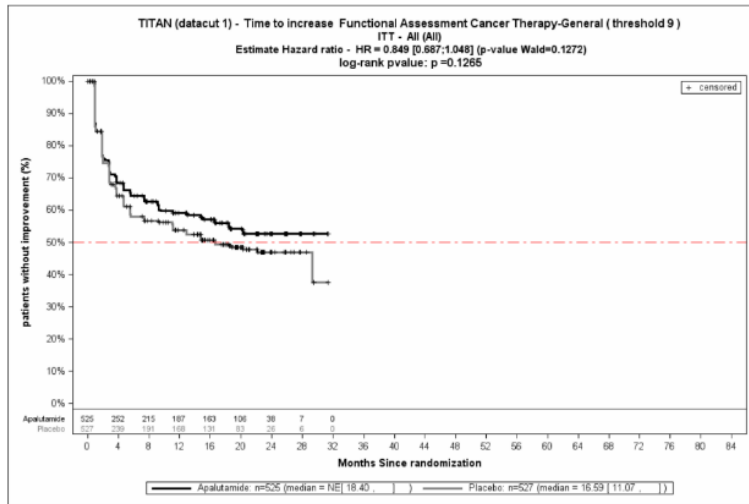


Abbildung 74: FACT-P (FACT-G; MCID 9) – Verbesserung

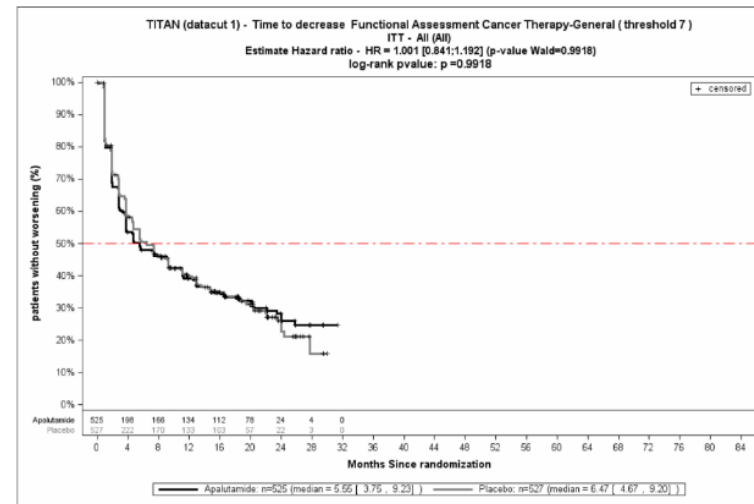


Abbildung 76: FACT-P (FACT-G; MCID 7) – Verschlechterung

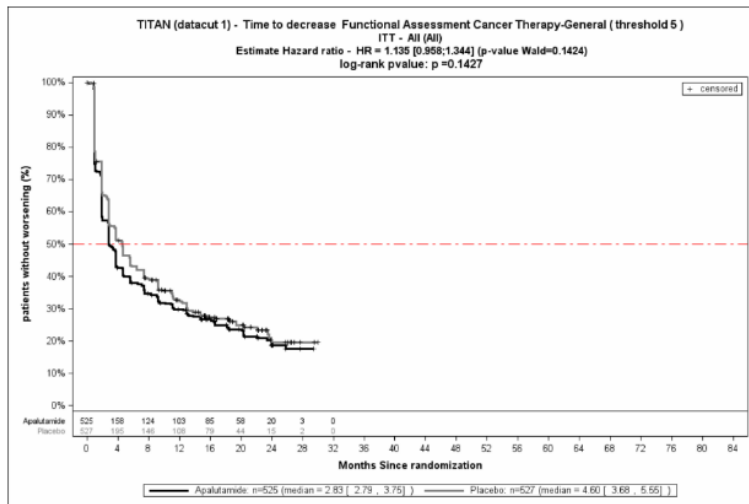


Abbildung 75: FACT-P (FACT-G; MCID 5) – Verschlechterung

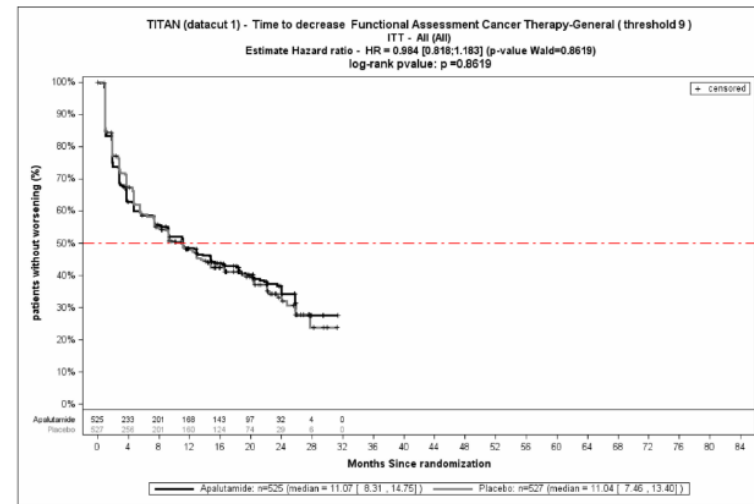


Abbildung 77: FACT-P (FACT-G; MCID 9) – Verschlechterung

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.13 Verträglichkeit

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Die Operationalisierung der Verträglichkeit und Sicherheit basierte in der Studie TITAN auf folgenden Kriterien:</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p>UE wurden vom Probanden (oder ggf., von einer Pflegekraft, Leihmutter oder gesetzlich zulässigem Vertreter des Probanden) gemeldet. Alle klinisch relevanten Änderungen, die im Studienverlauf auftraten, wurden im eCRF aufgezeichnet.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für UE, die bis 30 Tage nach der Behandlung aufgetreten sind. Es werden Gesamtraten in folgenden Hauptkategorien der Verträglichkeit gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jegliche UE:</i> Ein UE ist als jegliches unerwünschtes, medizinisches Ereignis definiert, welches in einer klinischen Studie unter Studienmedikation neu auftritt oder sich verschlechtert. Jegliche UE werden unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation betrachtet. Ein UE kann somit jedes unbeabsichtigte und unerwünschtes Zeichen sowie jedes Symptom oder jede Krankheit unabhängig vom Schweregrad sein. Die Jeglichen UE werden ergänzend dargestellt.</li> <li>• <i>Schwere UE (CTCAE <math>\geq</math> Grad 3):</i> Schwere UE werden gemäß CTCAE erfasst und können unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftreten.</li> <li>• <i>Schwerwiegende UE (SUE):</i> SUE sind unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation und basieren auf ICH- und EU-Richtlinien zur Pharmakovigilanz für humane Arzneimittel. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ein SUE ist definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis</li> </ul> </li> </ul>



- zum Tod führt;
  - lebensbedrohlich ist (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen kann; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode führen kann);
  - eine Krankenhausaufnahme erforderlich macht oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursacht;
  - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultiert oder
  - durch das eine kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler auftritt.
- Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation
  - Andere Ereignisse medizinischer Bedeutsamkeit, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, in einer Hospitalisierung resultieren, den Patienten gefährden oder Maßnahmen erforderlich machen, um die zuvor gelisteten Ereignisse zu verhindern. Eine medizinische oder wissenschaftliche Beurteilung soll in solchen Fällen erfolgen, um die Einstufung des Ereignisses als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend festzulegen.
- *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen:* Diese UE können unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftreten. Bei der Studienmedikation handelt es sich in der Studie TITAN um Apalutamid bzw. Placebo.

Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfartzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) in der Version 20.0 nach Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) und Bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT).

Auf der Ebene der SOC und / oder des PT im Bericht wird die Häufigkeit der AE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet wurden.

Folgende Grenzen wurden für die Darstellung definiert:

- *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$ , zusätzlich alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- *Schwere UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$ , zusätzlich alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$ , zusätzlich alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert

*UE von speziellem Interesse* gemäß Studienprotokoll):

- Hautausschlag
- Stürze
- Frakturen
- Krampfanfälle

<p>– Hypothyreose</p> <p>Die Darstellung der Kaplan-Meier Kurven zu den UE von speziellem Interesse finden sich im Anhang 4-G.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich erfolgt die Darstellung der <i>UE von speziellem Interesse</i> jeweils für: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Jegliche UE</i></li> <li>– <i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></li> <li>– <i>SUE</i></li> <li>– <i>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i></li> </ul> </li> </ul> <p>Auf die Darstellung der <i>UE von speziellem Interesse</i> in der Kategorie <i>UE, die zum Tod führen</i> wird innerhalb des Dossiers verzichtet, da keines der UE zum Todeintritt geführt hat.</p>
---

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN						
Jegliche UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Schwerwiegende UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Sowohl hinsichtlich der Erhebung des Endpunktes als auch bei der Berichterstattung finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

Bei der Studie TITAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase III Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN auf Studienebene ist niedrig. Bei der Kategorie Verträglichkeit ist die gesamte Safety-Population analysiert worden und es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Zudem erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten sowie Mitarbeitern des Studiensponsors.

Der behandelnde Arzt dokumentiert die UE der Verträglichkeit gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt Verträglichkeit wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population (N=1052) und Safety-Population (N=1051) beträgt für den Interventionsarm Apalutamid und ADT 0,0019%  $((525-524)/525)$  und für den Kontrollarm Placebo und ADT 0%  $((527-527)/527)$ . Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Verträglichkeit somit adäquat umgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial wird maßgeblich durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten bzw. dem Zeitpunkt des Auftretens der UE zur Verträglichkeit beeinflusst.

Sonstige verzerrende Aspekte können bezüglich der Behandlungsdauer im Zusammenhang mit dem Auftreten der Erkrankungsprogression aufkommen. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 20,47 Monaten im Behandlungsarm Apalutamid und ADT und 18,30 Monaten im Kontrollarm unter Placebo und ADT. Zum Vergleich der Arme werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß HR verwendet. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für *jegliche UE* aufgrund der Verblindung und des fehlenden Einflusses einer informativen Zensierung generell als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeits-Endpunkte *schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*, *schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* wird aufgrund einer möglichen informativen Zensierung als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Tabelle 4-59 zeigt die Ergebnisse der zeitadjustierten Analyse der Hauptkategorien der *Verträglichkeit*. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt je Kategorie. In der Auswertung der Daten zur Verträglichkeit wird das Hazard Ratio zwischen den Behandlungsarmen zur Bewertung herangezogen. Hierbei wird der unterschiedlichen Behandlungsdauer der beiden Gruppen Rechnung getragen. Weitere Effektschätzer (OR, RR und RD) werden lediglich ergänzend aufgeführt.

Die Dokumentation der UE durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse

Events (NCI CTCAE) in der Version 4.03. Die Kodierung der UE erfolgt gemäß des Medizinischen Wörterbuchs MedDRA in der Version 20.0 nach SOC und PT.

Auf der Ebene der SOC und der PT im Bericht wird die Häufigkeit der UE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn mindestens ein Ereignis dokumentiert wurde. Folgende Grenzen wurden für die Darstellung innerhalb dieses Abschnitts definiert:

- *Jegliche UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$ , zusätzlich alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
- *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$ , zusätzlich alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
- *Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$ , zusätzlich alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind*
- *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Hauptkategorien zur Verträglichkeit aus TITAN

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Jegliche UE								
TITAN	507/524 (96,8%)	0,95 [0,95; 1,25]	509/527 (96,6%)	1,71 [1,38; 1,87]	1,05 [0,54; 2,06] p=0,8854	1,00 [0,98; 1,02] p=0,8852	0,20% [-2,00%; 2,30%] p=0,8853	1,22 [1,08; 1,39] p=0,0014
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)								
TITAN	223/524 (42,6%)	NA [23,46; NA]	222/527 (42,1%)	NA [20,27; NA]	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8853	1,01 [0,88; 1,16] p=0,8853	0,40% [-5,50%; 6,40%] p=0,8853	0,99 [0,83; 1,20] p=0,9607
Schwerwiegende UE								
TITAN	104/524 (19,8%)	NA [NA; NA]	107/527 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,72; 1,32] p=0,8630	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8631	-0,40% [-5,30%; 4,40%] p=0,8631	0,91 [0,70; 1,20] p=0,5157
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen								
TITAN	42/524 (8,0%)	NA [NA; NA]	28/527 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,95; 2,55] p=0,0784	1,51 [0,95; 2,40] p=0,0807	2,70% [-0,30%; 5,70%] p=0,0777	1,41 [0,87; 2,27] p=0,1615
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

#### 4.3.1.3.1.13.1 Verträglichkeit – Jegliche UE (Any TEAE)

Jegliche UE werden im Folgenden nur ergänzend dargestellt, da bei diesem Endpunkt auch Ereignisse erfasst werden, die nicht als patientenrelevant einzustufen sind.

In den beiden Studienarmen der Studie TITAN werden vergleichbare Häufigkeiten von *jegliche UE* berichtet. Im Behandlungsarm Apalutamid und ADT weisen 96,8% (507/524 Patienten) und im Kontrollarm Placebo und ADT 96,6% (509/527 Patienten) der Patienten mindestens ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten jeglicher UE im Behandlungsarm Apalutamid und ADT 0,95 Monate und im Kontrollarm Placebo und ADT 1,7 Monate. Bei der Auswertung der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT (HR 1,22 [0,08; 1,39],  $p=0,0014$ ). Abbildung 78 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

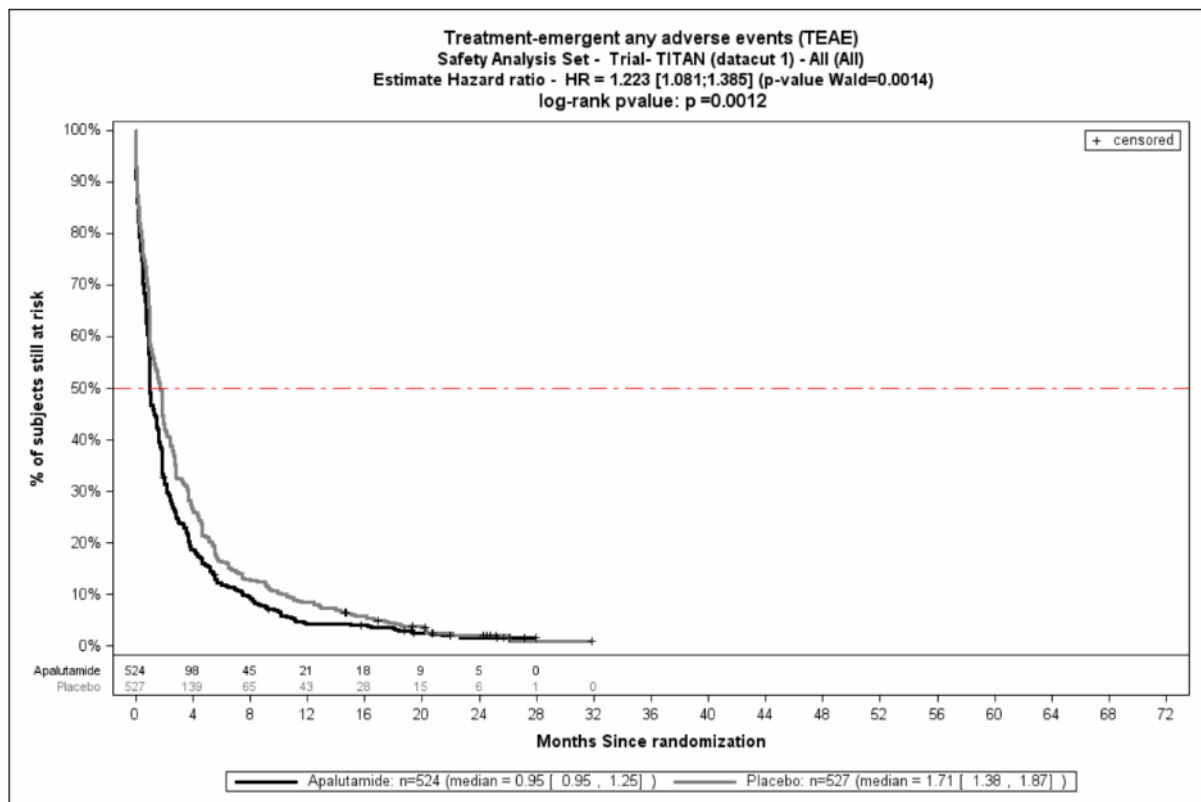


Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve der jeglichen UE

In der Analyse der *Jeglichen UE* auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA zeigen sich folgende statistisch signifikante Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT (s. Tabelle 4-60).

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT ergeben sich für das Auftreten der PT Knochenschmerzen (HR 0,60 [0,39; 0,92]  $p=0,0196$ ), PT Myalgie (HR: 0,44 [0,20; 0,98]  $p=0,0447$ ), PT Grippe (HR: 0,45 [0,22; 0,92]  $p=0,028$ ), PT Hyponatriämie (HR: 0,33 [0,13;

0,83] p=0,0191), SOC Untersuchungen (HR: 0,69 [0,55; 0,85] p=0,0008), PT Gewicht erhöht (HR: 0,55 [0,39; 0,77] p=0,0005), PT Alanin-Aminotransferase erhöht (HR: 0,59 [0,35; 0,97] p=0,0396), PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (HR: 0,39 [0,22; 0,68] p=0,0009), PT Schwindelgefühl (HR: 0,48 [0,24; 0,81] p=0,0083), PT Anämie (HR: 0,62 [0,43; 0,89] p=0,0105).

Gleichzeitig zeigen sich beim Auftreten der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR: 2,54 [1,98; 3,24] p<0,0001), PT Ausschlag (HR: 4,38 [2,66; 7,23] p<0,0001), PT Pruritus (HR: 2,30 [1,43; 3,72] p=0,0006), PT Ausschlag generalisiert (HR: 6,88 [2,69; 17,59] p<0,0001), PT Ausschlag makulo-papulös (HR: 3,42 [1,26; 9,28] p=0,0156), PT Alopezie (HR: 3,92 [1,11; 13,89] p=0,0343), PT Erythem (HR: 5,92 [1,32; 26,44] p=0,02), SOC Gefäßerkrankungen (HR: 1,26 [1,02; 1,55] p=0,0313), PT Hitzewallung (HR: 1,42 [1,08; 1,88] p=0,0129), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR: 1,29 [1,01; 1,66] p=0,0443), PT Hypercholesterinämie (HR: 5,35 [1,86; 15,44] p=0,0019), PT Thyreotropin im Blut erhöht (HR: 7,02 [1,61; 30,73] p=0,0096), PT Geschmacksstörung (HR: 5,64 [1,65; 19,25] p=0,0057), PT Epistaxis (HR: 3,62 [1,01; 12,98] p=0,0483), PT Hypothyreose (HR: 5,92 [1,75; 20,04] p=0,0043) statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Jegliche UE mit einer Häufigkeit  $\geq 10\%$ , zusätzlich alle Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT aus RCT TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE</b>								
Gesamt	507/524 (96,8%)	0,95 [0,95; 1,25]	509/527 (96,6%)	1,71 [1,38; 1,87]	1,05 [0,54; 2,06] p=0,8854	1,00 [0,98; 1,02] p=0,8852	0,20% [-2,00%; 2,30%] p=0,8853	1,22 [1,08; 1,39] p=0,0014
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>								
Gesamte SOC	287/524 (54,8%)	14,46 [11,86; 16,53]	307/527 (58,3%)	12,42 [9,99; 13,96]	0,87 [0,68; 1,11] p=0,2466	0,94 [0,85; 1,04] p=0,2475	-3,50% [-9,50%; 2,40%] p=0,2467	0,88 [0,75; 1,04] p=0,1255
Arthralgie	91/524 (17,4%)	NA [NA; NA]	78/527 (14,8%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,87; 1,69] p=0,2550	1,17 [0,89; 1,54] p=0,2555	2,60% [-1,80%; 7,00%] p=0,2543	1,11 [0,82; 1,50] p=0,5032
Rückenschmerzen	91/524 (17,4%)	NA [NA; NA]	102/527 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,64; 1,19] p=0,3967	0,90 [0,69; 1,16] p=0,3969	-2,00% [-6,70%; 2,70%] p=0,3962	0,84 [0,64; 1,12] p=0,2411
Schmerz in einer Extremität	64/524 (12,2%)	NA [NA; NA]	67/527 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,66; 1,38] p=0,8083	0,96 [0,70; 1,32] p=0,8085	-0,50% [-4,50%; 3,50%] p=0,8085	0,89 [0,63; 1,25] p=0,5035
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	35/524 (6,7%)	NA [NA; NA]	41/527 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,53; 1,35] p=0,4853	0,86 [0,56; 1,32] p=0,4845	-1,10% [-4,20%; 2,00%] p=0,4837	0,81 [0,52; 1,27] p=0,3615
Knochenschmerzen	34/524 (6,5%)	NA [NA; NA]	53/527 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,39; 0,97] p=0,0349	0,64 [0,43; 0,97] p=0,0368	-3,60% [-6,90%; 0,30%] p=0,0343	0,60 [0,39; 0,92] p=0,0196



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Muskelspasmen	16/524 (3,1%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,63 [0,73; 3,63] p=0,2292	1,60 [0,74; 3,49] p=0,2333	1,20% [-0,70%; 3,00%] p=0,2288	1,49 [0,68; 3,29] p=0,3209
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	16/524 (3,1%)	NA [NA; NA]	15/527 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,52; 2,20] p=0,8528	1,07 [0,54; 2,12] p=0,8520	0,20% [-1,80%; 2,20%] p=0,8521	0,97 [0,48; 1,96] p=0,9275
Muskuläre Schwäche	14/524 (2,7%)	NA [NA; NA]	12/527 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,54; 2,56] p=0,6818	1,17 [0,55; 2,51] p=0,6823	0,40% [-1,50%; 2,30%] p=0,6824	1,08 [0,50; 2,33] p=0,8515
Pathologische Fraktur	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	8/527 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,61; 3,78] p=0,3619	1,50 [0,62; 3,63] p=0,3652	0,80% [-0,90%; 2,40%] p=0,3613	1,42 [0,58; 3,48] p=0,4422
Leistenschmerzen	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	7/527 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,61; 4,11] p=0,3427	1,57 [0,61; 3,99] p=0,3478	0,80% [-0,80%; 2,30%] p=0,3441	1,43 [0,55; 3,70] p=0,4588
Wirbelsäulenschmerz	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	11/527 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,43; 2,34] p=0,9874	1,01 [0,44; 2,30] p=0,9874	0,00% [-1,70%; 1,70%] p=0,9874	0,97 [0,42; 2,24] p=0,9440
Myalgie	9/524 (1,7%)	NA [NA; NA]	19/527 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,21; 1,04] p=0,0579	0,48 [0,22; 1,04] p=0,0643	-1,90% [-3,80%; 0,10%] p=0,0575	0,44 [0,20; 0,98] p=0,0447
Nackenschmerzen	9/524 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,36; 2,23] p=0,8206	0,90 [0,37; 2,20] p=0,8205	-0,20% [-1,80%; 1,40%] p=0,8204	0,82 [0,33; 2,02] p=0,6649
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
Gesamte SOC	207/524 (39,5%)	NA [NA; NA]	93/527 (17,6%)	NA [NA; NA]	3,12 [2,34; 4,16] p<0,0001	2,23 [1,81; 2,76] p<0,0001	21,80% [16,60%; 27,10%] p<0,0001	2,54 [1,98; 3,24] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Ausschlag	80/524 (15,3%)	NA [NA; NA]	19/527 (3,6%)	NA [NA; NA]	4,86 [2,89; 8,18] p<0,0001	4,21 [2,60; 6,83] p<0,0001	11,60% [8,20%; 15,10%] p<0,0001	4,38 [2,66; 7,23] p<0,0001
Pruritus	56/524 (10,7%)	NA [NA; NA]	24/527 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,53; 4,12] p=0,0002	2,34 [1,47; 3,71] p=0,0003	6,10% [2,90%; 9,30%] p=0,0002	2,30 [1,43; 3,72] p=0,0006
Ausschlag generalisiert	34/524 (6,5%)	NA [NA; NA]	5/527 (0,9%)	NA [NA; NA]	7,20 [2,80; 18,53] p<0,0001	6,82 [2,69; 17,27] p<0,0001	5,50% [3,30%; 7,80%] p<0,0001	6,88 [2,69; 17,59] p<0,0001
Hyperhidrose	18/524 (3,4%)	NA [NA; NA]	9/527 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,91; 4,59] p=0,0778	2,01 [0,91; 4,42] p=0,0838	1,70% [-0,20%; 3,60%] p=0,0772	1,99 [0,89; 4,42] p=0,0927
Trockene Haut	17/524 (3,2%)	NA [NA; NA]	8/527 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,92; 5,04] p=0,0684	2,12 [0,93; 4,87] p=0,0755	1,70% [-0,10%; 3,60%] p=0,0684	2,01 [0,87; 4,66] p=0,1042
Ausschlag makulo-papulös	17/524 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/527 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,26; 9,38] p=0,0096	3,39 [1,26; 9,11] p=0,0154	2,30% [0,60%; 4,00%] p=0,0097	3,42 [1,26; 9,28] p=0,0156
Alopezie	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	4,10 [1,15; 14,69] p=0,0190	3,99 [1,14; 13,96] p=0,0303	1,70% [0,30%; 3,10%] p=0,0187	3,92 [1,11; 13,89] p=0,0343
Erythem	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	6,12 [1,37; 27,40] p=0,0069	6,04 [1,35; 26,92] p=0,0184	1,90% [0,50%; 3,30%] p=0,0069	5,92 [1,32; 26,44] p=0,0200
Ekzem	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	8/527 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,55; 3,48] p=0,4847	1,38 [0,56; 3,39] p=0,4859	0,60% [-1,00%; 2,20%] p=0,4840	1,28 [0,52; 3,19] p=0,5931
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Gesamte SOC	206/524 (39,3%)	NA [NA; NA]	199/527 (37,8%)	NA [25,33; NA]	1,07 [0,83; 1,37] p=0,6106	1,04 [0,89; 1,21] p=0,6106	1,50% [-4,30%; 7,30%] p=0,6105	1,01 [0,83; 1,23] p=0,9305
Ermüdung	103/524 (19,7%)	NA [NA; NA]	88/527 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,89; 1,68] p=0,2128	1,18 [0,91; 1,52] p=0,2129	2,90% [-1,70%; 7,50%] p=0,2117	1,14 [0,86; 1,52] p=0,3674
Asthenie	37/524 (7,1%)	NA [NA; NA]	44/527 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,53; 1,31] p=0,4260	0,84 [0,55; 1,28] p=0,4271	-1,3% [-4,5%; 1,9%] p=0,4261	0,79 [0,51; 1,22] p=0,2798
Ödem peripher	31/524 (5,9%)	NA [NA; NA]	40/527 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,47; 1,24] p=0,2750	0,78 [0,50; 1,22] p=0,2751	-1,70% [-4,70%; 1,30%] p=0,2732	0,76 [0,47; 1,21] p=0,2487
Fieber	14/524 (2,7%)	NA [NA; NA]	16/527 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,43; 1,82] p=0,7279	0,88 [0,43; 1,79] p=0,7287	-0,40% [-2,40%; 1,70%] p=0,7286	0,80 [0,39; 1,65] p=0,5486
Grippeähnliche Erkrankung	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	15/527 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,33; 1,59] p=0,4208	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4242	-0,80% [-2,60%; 1,10%] p=0,4224	0,67 [0,30; 1,45] p=0,3056
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
Gesamte SOC	195/524 (37,2%)	NA [NA; NA]	197/527 (37,4%)	NA [25,59; NA]	0,99 [0,77; 1,28] p=0,9630	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9632	-0,10% [-6,00%; 5,70%] p=0,9632	0,98 [0,80; 1,19] p=0,8161
Diarrhö	49/524 (9,4%)	NA [NA; NA]	32/527 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,61 [1,01; 2,56] p=0,0437	1,54 [1,01; 2,36] p=0,0457	3,30% [0,10%; 6,50%] p=0,0435	1,50 [0,96; 2,34] p=0,0757
Obstipation	47/524 (9,0%)	NA [NA; NA]	57/527 (10,8%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,54; 1,22] p=0,3150	0,83 [0,57; 1,20] p=0,3159	-1,90% [-5,50%; 1,80%] p=0,3146	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2284

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Übelkeit	36/524 (6,9%)	NA [NA; NA]	41/527 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,55; 1,40] p=0,5772	0,88 [0,58; 1,36] p=0,5773	-0,90% [-4,00%; 2,20%] p=0,5770	0,82 [0,52; 1,28] p=0,3772
Erbrechen	18/524 (3,4%)	NA [NA; NA]	21/527 (4,0%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,45; 1,63] p=0,6363	0,86 [0,47; 1,60] p=0,6359	-0,6% [-2,8%; 1,7%] p=0,6356	0,825 [0,44; 1,55] p=0,5508
Schmerzen Oberbauch	17/524 (3,2%)	NA [NA; NA]	11/527 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,73; 3,39] p=0,2455	1,55 [0,73; 3,29] p=0,2492	1,20% [-0,80%; 3,10%] p=0,2450	1,46 [0,69; 3,13] p=0,3249
Abdominalschmerz	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	22/527 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,27; 1,10] p=0,0852	0,55 [0,27; 1,10] p=0,0909	-1,90% [-4,00%; 0,30%] p=0,0853	0,52 [0,26; 1,05] p=0,0680
Dyspepsie	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,47; 2,63] p=0,8099	1,11 [0,47; 2,59] p=0,8103	0,20% [-1,50%; 1,90%] p=0,8105	1,01 [0,43; 2,39] p=0,9770
Zahnschmerzen	9/524 (1,7%)	NA [NA; NA]	11/527 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,34; 2,00] p=0,6702	0,83 [0,35; 1,98] p=0,6704	-0,4% [-2,0%; 1,3%] p=0,6699	0,782 [0,32; 1,89] p=0,5846
<b>Gefäßerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	195/524 (37,2%)	NA [28,98; NA]	161/527 (30,6%)	NA [NA; NA]	1,35 [1,04; 1,75] p=0,0219	1,22 [1,03; 1,44] p=0,0222	6,70% [1,00%; 12,30%] p=0,0214	1,26 [1,02; 1,55] p=0,0313
Hitzewallung	119/524 (22,7%)	NA [NA; NA]	86/527 (16,3%)	NA [NA; NA]	1,51 [1,11; 2,06] p=0,0089	1,39 [1,08; 1,78] p=0,0095	6,40% [1,60%; 11,10%] p=0,0088	1,42 [1,08; 1,88] p=0,0129
Hypertonie	93/524 (17,7%)	NA [NA; NA]	82/527 (15,6%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,85; 1,62] p=0,3398	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3391	2,20% [-2,30%; 6,70%] p=0,3384	1,11 [0,82; 1,49] p=0,5001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	182/524 (34,7%)	NA [NA; NA]	191/527 (36,2%)	NA [30,39; NA]	0,93 [0,73; 1,21] p=0,6037	0,96 [0,81; 1,13] p=0,6031	-1,50% [-7,30%; 4,20%] p=0,6030	0,89 [0,72; 1,08] p=0,2416
Virale Infektion der oberen Atemwege	36/524 (6,9%)	NA [NA; NA]	48/527 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,46; 1,15] p=0,1703	0,75 [0,50; 1,13] p=0,1738	-2,30% [-5,50%; 1,00%] p=0,1712	0,68 [0,44; 1,05] p=0,0822
Infektion der oberen Atemwege	34/524 (6,5%)	NA [NA; NA]	28/527 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,74; 2,09] p=0,4113	1,22 [0,76; 1,98] p=0,4117	1,20% [-1,60%; 4,00%] p=0,4112	1,13 [0,69; 1,87] p=0,6308
Harnwegsinfektion	27/524 (5,2%)	NA [NA; NA]	22/527 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,70; 2,21] p=0,4557	1,23 [0,71; 2,14] p=0,4570	1,00% [-1,60%; 3,50%] p=0,4555	1,18 [0,67; 2,07] p=0,5668
Bronchitis	15/524 (2,9%)	NA [NA; NA]	11/527 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,63; 3,06] p=0,4165	1,37 [0,64; 2,95] p=0,4172	0,80% [-1,10%; 2,60%] p=0,4151	1,27 [0,58; 2,78] p=0,5450
Pneumonie	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	14/527 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,39; 1,88] p=0,7054	0,86 [0,40; 1,85] p=0,7056	-0,40% [-2,20%; 1,50%] p=0,7053	0,79 [0,36; 1,70] p=0,5410
Grippe	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	23/527 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,22; 0,97] p=0,0375	0,48 [0,24; 0,97] p=0,0420	-2,30% [-4,40%; -0,10%] p=0,0366	0,45 [0,22; 0,92] p=0,0280
Konjunktivitis	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	5/527 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,69; 5,91] p=0,1901	2,01 [0,69; 5,83] p=0,2006	1,00% [-0,50%; 2,40%] p=0,1918	1,98 [0,68; 5,79] p=0,2136
Herpes zoster	7/524 (1,3%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,26; 1,86] p=0,4702	0,70 [0,27; 1,83] p=0,4724	-0,60% [-2,10%; 1,00%] p=0,4696	0,64 [0,24; 1,67] p=0,3580

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
Gesamte SOC	143/524 (27,3%)	NA [NA; NA]	111/527 (21,1%)	NA [NA; NA]	1,41 [1,06; 1,88] p=0,0177	1,30 [1,05; 1,61] p=0,0181	6,30% [1,10%; 11,40%] p=0,0172	1,29 [1,01; 1,66] p=0,0443
Hyperkaliämie	39/524 (7,4%)	NA [NA; NA]	27/527 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,90; 2,49] p=0,1186	1,45 [0,91; 2,33] p=0,1204	2,30% [-0,60%; 5,20%] p=0,1175	1,41 [0,86; 2,30] p=0,1725
Appetit vermindert	30/524 (5,7%)	NA [NA; NA]	27/527 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,66; 1,92] p=0,6646	1,12 [0,67; 1,86] p=0,6651	0,60% [-2,10%; 3,30%] p=0,6647	1,05 [0,62; 1,76] p=0,8590
Hypercholesterinämie	24/524 (4,6%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	6,26 [2,16; 18,13] p=0,0001	6,03 [2,11; 17,26] p=0,0008	3,80% [1,90%; 5,80%] p=0,0001	5,35 [1,86; 15,44] p=0,0019
Hypertriglyzeridämie	18/524 (3,4%)	NA [NA; NA]	7/527 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,63 [1,08; 6,41] p=0,0251	2,57 [1,09; 6,10] p=0,0319	2,10% [0,30%; 3,90%] p=0,0255	2,23 [0,93; 5,36] p=0,0719
Hyperglykämie	13/524 (2,5%)	NA [NA; NA]	9/527 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,62; 3,49] p=0,3730	1,46 [0,63; 3,38] p=0,3750	0,80% [-0,90%; 2,50%] p=0,3720	1,38 [0,59; 3,24] p=0,4561
Hypokalzämie	6/524 (1,1%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,22; 1,67] p=0,3265	0,61 [0,22; 1,65] p=0,3302	-0,70% [-2,20%; 0,70%] p=0,3244	0,55 [0,20; 1,52] p=0,2483
Hyponatriämie	6/524 (1,1%)	NA [NA; NA]	17/527 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,14; 0,89] p=0,0215	0,36 [0,14; 0,90] p=0,0282	-2,10% [-3,80%; -0,30%] p=0,0209	0,33 [0,13; 0,83] p=0,0191
<b>Untersuchungen</b>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Gesamte SOC	141/524 (26,9%)	NA [NA; NA]	187/527 (35,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,51; 0,87] p=0,0025	0,76 [0,63; 0,91] p=0,0028	-8,50% [-14,10%; -3,00%] p=0,0025	0,69 [0,55; 0,85] p=0,0008
Gewicht erhöht	54/524 (10,3%)	NA [NA; NA]	89/527 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,39; 0,81] p=0,0017	0,61 [0,45; 0,83] p=0,0020	-6,60% [-10,70%; -2,50%] p=0,0016	0,55 [0,39; 0,77] p=0,0005
Gewicht erniedrigt	34/524 (6,5%)	NA [NA; NA]	27/527 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,77; 2,18] p=0,3346	1,27 [0,78; 2,07] p=0,3356	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3343	1,19 [0,72; 1,98] p=0,4928
Alaninaminotransferase erhöht	24/524 (4,6%)	NA [NA; NA]	40/527 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,35; 0,99] p=0,0424	0,61 [0,37; 0,99] p=0,0447	-3,00% [-5,90%; 0,10%] p=0,0415	0,59 [0,35; 0,97] p=0,0396
Aspartataminotransferase erhöht	17/524 (3,2%)	NA [NA; NA]	42/527 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,22; 0,69] p=0,0009	0,41 [0,24; 0,71] p=0,0014	-4,70% [-7,50%; -1,90%] p=0,0009	0,39 [0,22; 0,68] p=0,0009
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16/524 (3,1%)	NA [NA; NA]	28/527 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,30; 1,05] p=0,0659	0,57 [0,32; 1,04] p=0,0693	-2,30% [-4,70%; 0,10%] p=0,0648	0,55 [0,30; 1,03] p=0,0604
Thyreotropin im Blut erhöht	15/524 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	7,75 [1,77; 33,98] p=0,0015	7,54 [1,73; 32,81] p=0,0071	2,50% [1,00%; 4,00%] p=0,0014	7,02 [1,60; 30,73] p=0,0096
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	8/524 (1,5%)	NA [NA; NA]	17/527 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,20; 1,09] p=0,0713	0,48 [0,21; 1,09] p=0,0784	-1,70% [-3,50%; 0,10%] p=0,0708	0,45 [0,19; 1,04] p=0,0609
Kreatinin im Blut erhöht	4/524 (0,8%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,12; 1,27] p=0,1081	0,40 [0,13; 1,27] p=0,1206	-1,10% [-2,50%; 0,20%] p=0,1072	0,37 [0,12; 1,18] p=0,0931
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Gesamte SOC	130/524 (24,8%)	NA [NA; NA]	128/527 (24,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,77; 1,36] p=0,8546	1,02 [0,83; 1,26] p=0,8545	0,50% [-4,70%; 5,60%] p=0,8545	0,97 [0,76; 1,24] p=0,7927
Kopfschmerz	35/524 (6,7%)	NA [NA; NA]	29/527 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,74; 2,03] p=0,4282	1,21 [0,75; 1,96] p=0,4304	1,20% [-1,70%; 4,10%] p=0,4296	1,17 [0,71; 1,91] p=0,5439
Geschmacksstörung	17/524 (3,2%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	5,83 [1,71; 19,94] p=0,0016	5,70 [1,68; 19,36] p=0,0053	2,70% [1,00%; 4,30%] p=0,0015	5,64 [1,65; 19,25] p=0,0057
Schwindelgefühl	15/524 (2,9%)	NA [NA; NA]	32/527 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,24; 0,84] p=0,0106	0,47 [0,26; 0,85] p=0,0128	-3,20% [-5,70%; -0,80%] p=0,0103	0,44 [0,24; 0,81] p=0,0083
Parästhesie	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	14/527 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,31; 1,61] p=0,4108	0,72 [0,32; 1,59] p=0,4121	-0,80% [-2,60%; 1,00%] p=0,4096	0,69 [0,31; 1,56] p=0,3764
Hypästhesie	8/524 (1,5%)	NA [NA; NA]	11/527 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,29; 1,83] p=0,5003	0,73 [0,30; 1,81] p=0,5016	-0,60% [-2,20%; 1,10%] p=0,4997	0,72 [0,29; 1,78] p=0,4736
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>								
Gesamte SOC	116/524 (22,1%)	NA [NA; NA]	118/527 (22,4%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9229	0,99 [0,79; 1,24] p=0,9228	-0,20% [-5,30%; 4,80%] p=0,9228	0,94 [0,72; 1,21] p=0,6234
Dysurie	32/524 (6,1%)	NA [NA; NA]	28/527 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,69; 1,96] p=0,5794	1,15 [0,70; 1,88] p=0,5792	0,80% [-2,00%; 3,60%] p=0,5789	1,08 [0,65; 1,79] p=0,7761
Hämaturie	21/524 (4,0%)	NA [NA; NA]	16/527 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,69; 2,59] p=0,3902	1,32 [0,70; 2,50] p=0,3908	1,00% [-1,20%; 3,20%] p=0,3892	1,23 [0,64; 2,36] p=0,5335



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Pollakisurie	18/524 (3,4%)	NA [NA; NA]	19/527 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,49; 1,83] p=0,8728	0,95 [0,51; 1,78] p=0,8728	-0,20% [-2,40%; 2,00%] p=0,8729	0,92 [0,48; 1,76] p=0,8072
Harnretention	13/524 (2,5%)	NA [NA; NA]	19/527 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,33; 1,39] p=0,2883	0,69 [0,34; 1,38] p=0,2912	-1,10% [-3,20%; 0,90%] p=0,2875	0,63 [0,31; 1,27] p=0,1944
Nykturie	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	13/527 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,42; 2,05] p=0,8504	0,93 [0,43; 2,01] p=0,8502	-0,20% [-2,00%; 1,70%] p=0,8502	0,90 [0,41; 1,98] p=0,7928
Harninkontinenz	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	6/527 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,68; 5,13] p=0,2150	1,85 [0,69; 4,94] p=0,2219	1,00% [-0,60%; 2,50%] p=0,2144	1,75 [0,65; 4,74] p=0,2700
Hydronephrose	5/524 (1,0%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,17; 1,46] p=0,1966	0,50 [0,17; 1,46] p=0,2054	-0,90% [-2,40%; 0,50%] p=0,1950	0,44 [0,15; 1,28] p=0,1318
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
Gesamte SOC	98/524 (18,7%)	NA [NA; NA]	91/527 (17,3%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5527	1,08 [0,84; 1,39] p=0,5517	1,40% [-3,20%; 5,90%] p=0,5515	0,99 [0,74; 1,31] p=0,9320
Husten	32/524 (6,1%)	NA [NA; NA]	30/527 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,64; 1,81] p=0,7762	1,07 [0,66; 1,73] p=0,7760	0,40% [-2,40%; 3,20%] p=0,7760	1,01 [0,61; 1,66] p=0,9749
Dyspnoe	13/524 (2,5%)	NA [NA; NA]	16/527 (3,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,38; 1,70] p=0,5764	0,81 [0,40; 1,67] p=0,5759	-0,60% [-2,50%; 1,40%] p=0,5749	0,75 [0,36; 1,56] p=0,4426
Epistaxis	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	3,73 [1,03; 13,47] p=0,0312	3,66 [1,03; 13,00] p=0,0445	1,50% [0,10%; 2,90%] p=0,0309	3,62 [1,01; 12,98] p=0,0483

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Schmerzen im Oropharynx	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	7/527 (1,3%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,61; 4,15] p=0,3360	1,58 [0,62; 4,04] p=0,3394	0,80% [-0,80%; 2,30%] p=0,3351	1,45 [0,56; 3,74] p=0,4458
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
Gesamte SOC	88/524 (16,8%)	NA [NA; NA]	81/527 (15,4%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,80; 1,55] p=0,5314	1,09 [0,83; 1,43] p=0,5315	1,40% [-3,00%; 5,80%] p=0,5314	0,95 [0,70; 1,28] p=0,7196
Sturz	39/524 (7,4%)	NA [NA; NA]	37/527 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,66; 1,70] p=0,7981	1,06 [0,69; 1,62] p=0,7982	0,40% [-2,70%; 3,50%] p=0,7983	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6581
Rippenfraktur	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	12/527 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,45; 2,27] p=0,9872	1,01 [0,46; 2,21] p=0,9872	0,00% [-1,80%; 1,80%] p=0,9872	0,85 [0,38; 1,90] p=0,6919
Kontusion	7/524 (1,3%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,26; 1,84] p=0,4626	0,70 [0,27; 1,82] p=0,4657	-0,60% [-2,10%; 1,00%] p=0,4636	0,59 [0,23; 1,57] p=0,2942
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
Gesamte SOC	84/524 (16,0%)	NA [NA; NA]	100/527 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,59; 1,12] p=0,2059	0,84 [0,65; 1,10] p=0,2066	-3,00% [-7,50%; 1,60%] p=0,2052	0,79 [0,59; 1,06] p=0,1173
Anämie	48/524 (9,2%)	NA [NA; NA]	71/527 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,44; 0,95] p=0,0271	0,68 [0,48; 0,96] p=0,0285	-4,30% [-8,10%; -0,50%] p=0,0267	0,62 [0,43; 0,89] p=0,0105
Leukopenie	26/524 (5,0%)	NA [NA; NA]	19/527 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,76; 2,57] p=0,2759	1,38 [0,77; 2,45] p=0,2780	1,40% [-1,10%; 3,80%] p=0,2757	1,33 [0,74; 2,41] p=0,3444

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Neutropenie	14/524 (2,7%)	NA [NA; NA]	14/527 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,47; 2,13] p=0,9898	1,00 [0,48; 2,08] p=0,9898	0,00% [-1,90%; 2,00%] p=0,9898	0,94 [0,45; 1,97] p=0,8595
Thrombozytopenie	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	15/527 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,33; 1,61] p=0,4332	0,74 [0,34; 1,59] p=0,4348	-0,70% [-2,60%; 1,10%] p=0,4326	0,71 [0,32; 1,54] p=0,3822
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	56/524 (10,7%)	NA [NA; NA]	48/527 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,79; 1,80] p=0,3899	1,17 [0,82; 1,69] p=0,3900	1,60% [-2,00%; 5,20%] p=0,3890	1,14 [0,77; 1,67] p=0,5184
Schlaflosigkeit	24/524 (4,6%)	NA [NA; NA]	31/527 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,44; 1,33] p=0,3406	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3421	-1,30% [-4,00%; 1,40%] p=0,3397	0,75 [0,44; 1,28] p=0,2891
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>								
Gesamte SOC	48/524 (9,2%)	NA [NA; NA]	41/527 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,77; 1,84] p=0,4239	1,18 [0,79; 1,75] p=0,4244	1,40% [-2,00%; 4,70%] p=0,4238	1,12 [0,74; 1,70] p=0,5872
Erektionsstörung	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/527 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,20] p=0,6333	1,25 [0,50; 3,15] p=0,6339	0,40% [-1,20%; 2,00%] p=0,6333	1,24 [0,49; 3,14] p=0,6505
Beckenschmerz	8/524 (1,5%)	NA [NA; NA]	13/527 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,25; 1,49] p=0,2764	0,62 [0,26; 1,48] p=0,2813	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,2765	0,59 [0,24; 1,42] p=0,2368
<b>Herzerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	41/524 (7,8%)	NA [NA; NA]	27/527 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,95; 2,61] p=0,0742	1,53 [0,96; 2,44] p=0,0767	2,70% [-0,30%; 5,70%] p=0,0738	1,40 [0,86; 2,28] p=0,1731

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>								
Gesamte SOC	35/524 (6,7%)	NA [NA; NA]	27/527 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,79; 2,21] p=0,2853	1,30 [0,80; 2,13] p=0,2882	1,60% [-1,30%; 4,40%] p=0,2863	1,25 [0,75; 2,06] p=0,3901
<b>Augenerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	29/524 (5,5%)	NA [NA; NA]	31/527 (5,9%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,56; 1,57] p=0,8004	0,94 [0,57; 1,53] p=0,8005	-0,40% [-3,20%; 2,40%] p=0,8004	0,86 [0,52; 1,42] p=0,5496
<b>Endokrine Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	22/524 (4,2%)	NA [NA; NA]	11/527 (2,1%)	NA [NA; NA]	2,05 [0,99; 4,28] p=0,0503	2,01 [0,98; 4,10] p=0,0558	2,10% [0,00%; 4,20%] p=0,0502	1,87 [0,91; 3,86] p=0,0907
Hypothyreose	19/524 (3,6%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	6,51 [1,93; 22,01] p=0,0005	6,35 [1,89; 21,40] p=0,0028	3,00% [1,30%; 4,80%] p=0,0005	5,92 [1,75; 20,04] p=0,0043
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>								
Gesamte SOC	19/524 (3,6%)	NA [NA; NA]	18/527 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,55; 2,04] p=0,8618	1,06 [0,56; 1,99] p=0,8619	0,20% [-2,00%; 2,40%] p=0,8618	0,98 [0,51; 1,86] p=0,9413
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	15/527 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,30; 1,50] p=0,3225	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3249	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3208	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2368

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier Kurven der statistisch signifikanten SOC und PT der *Jeglichen UE* aus TITAN dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

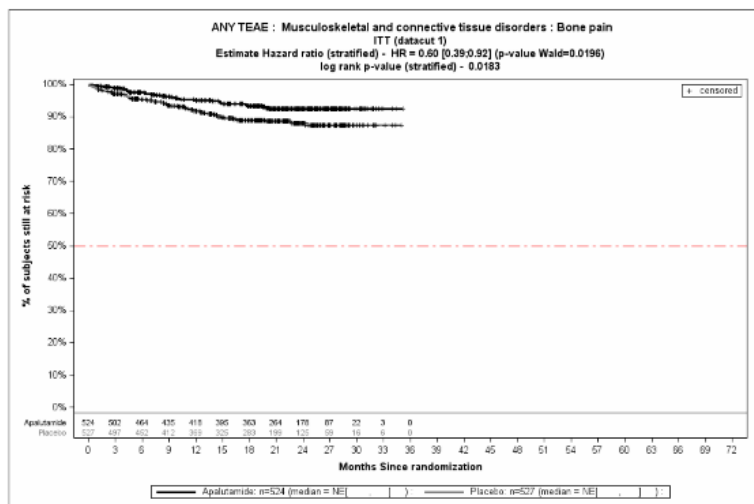


Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Knochenschmerzen

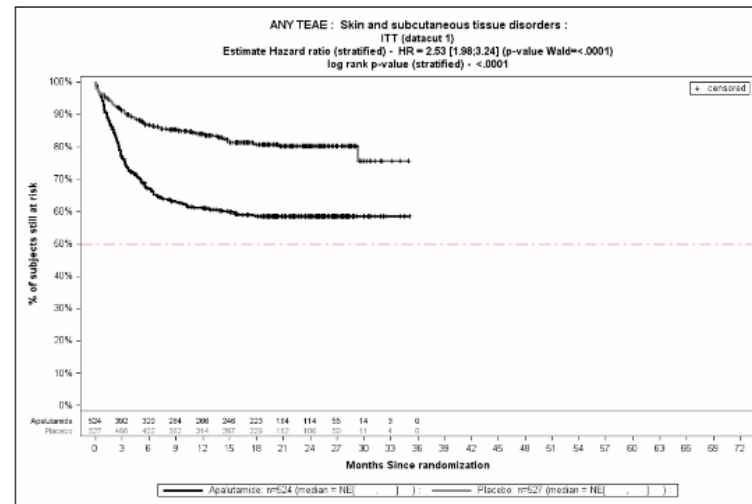


Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

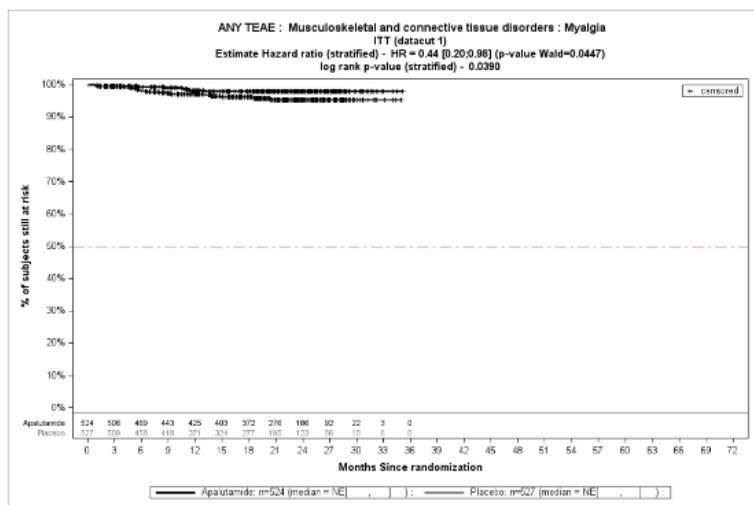


Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Myalgie

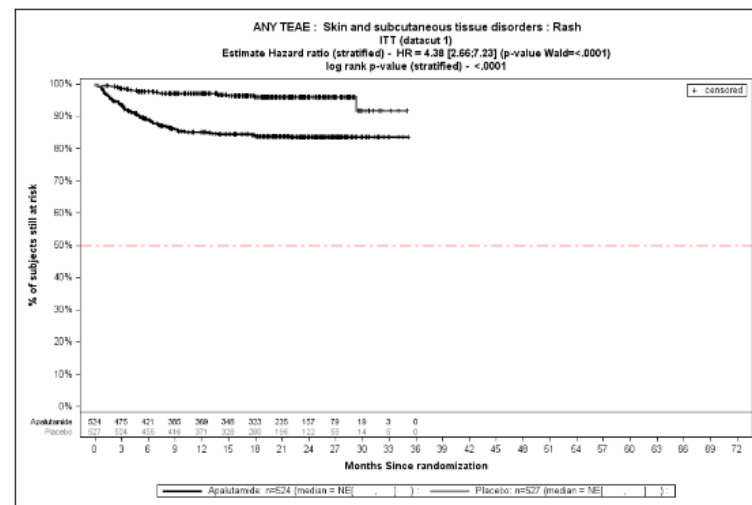


Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Ausschlag

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

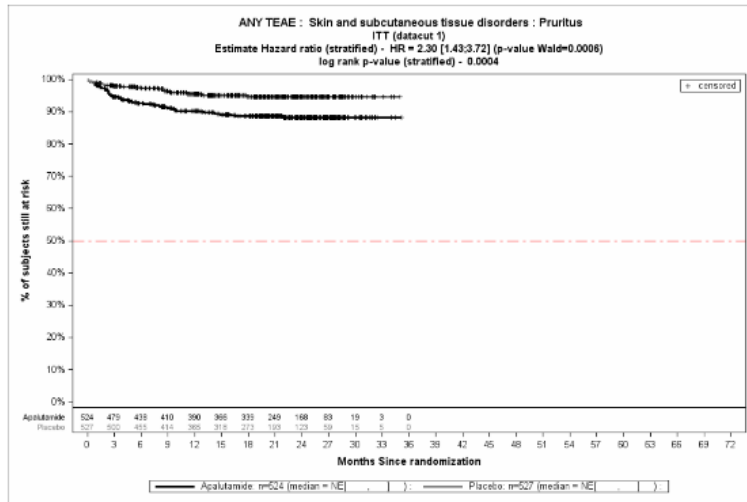


Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Pruritus

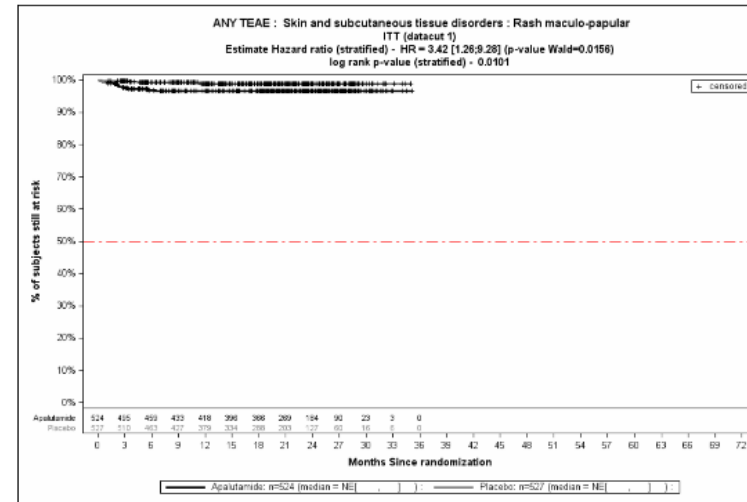


Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Ausschlag makulo-papulös

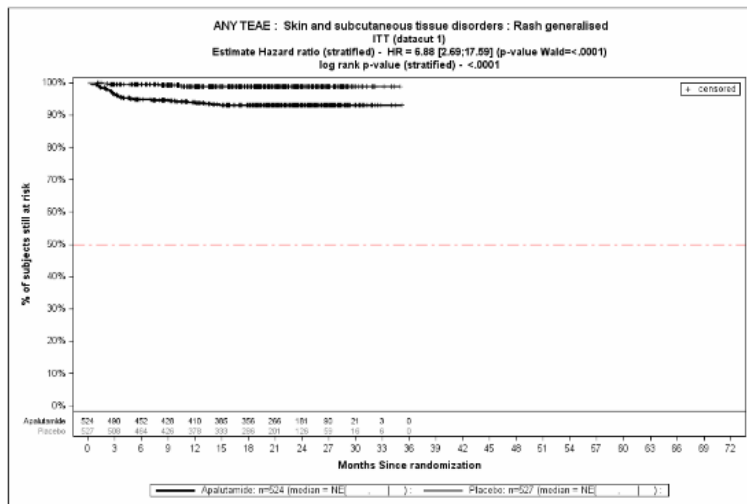


Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Ausschlag generalisiert

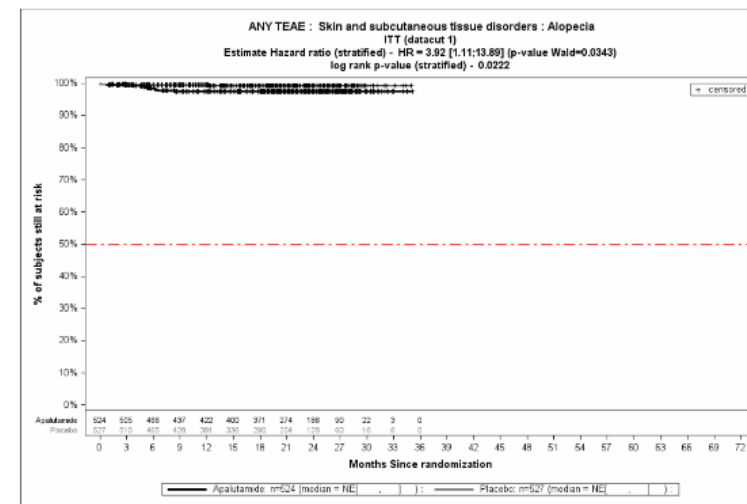


Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Alopecie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

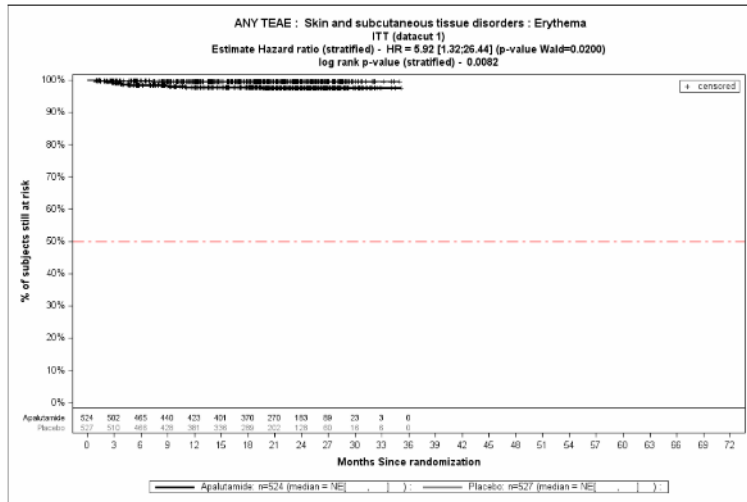


Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Erythem

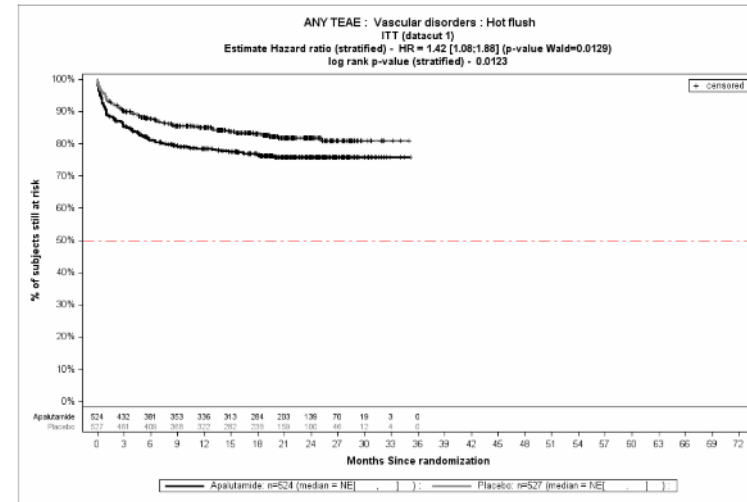


Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Hitzewallung

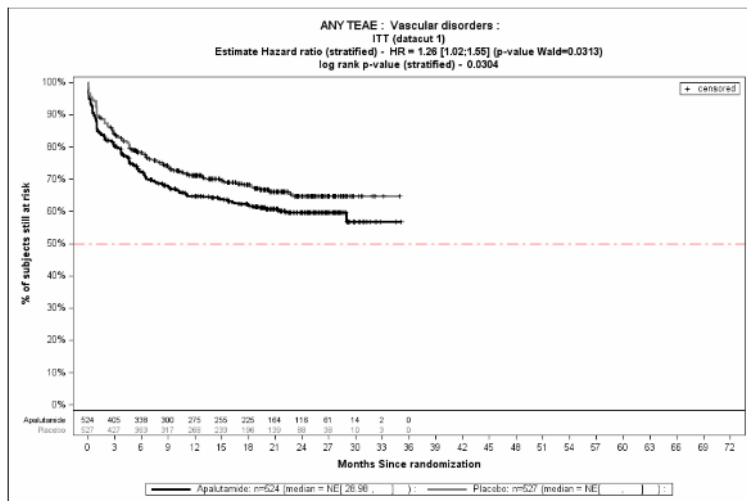


Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Gefäßerkrankungen

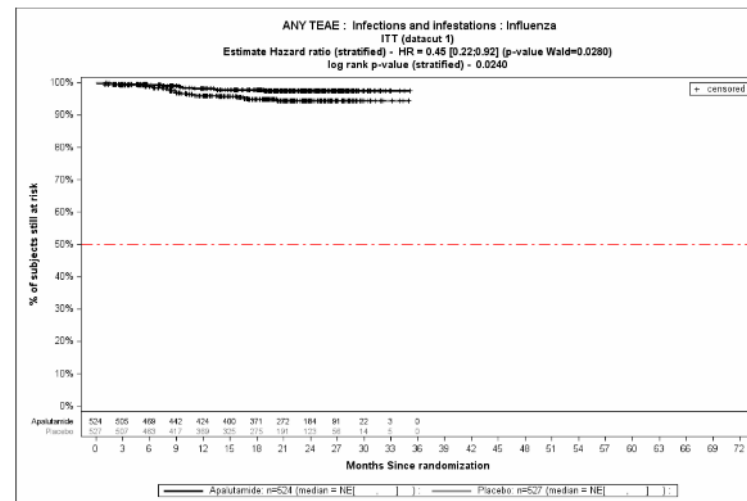


Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Grippe



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

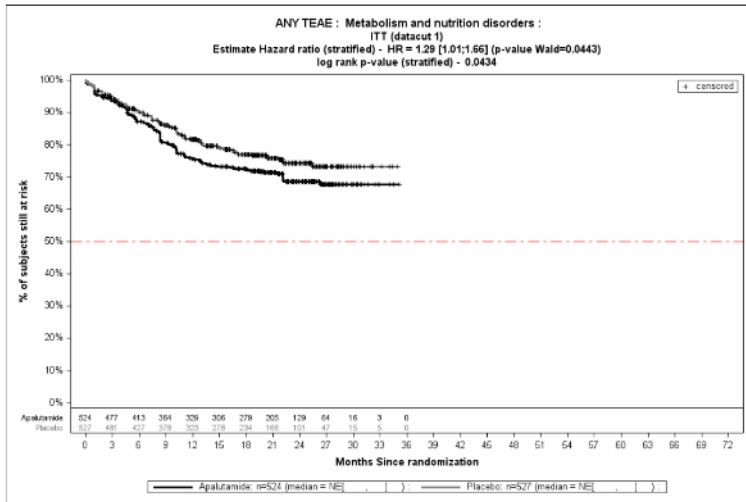


Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung

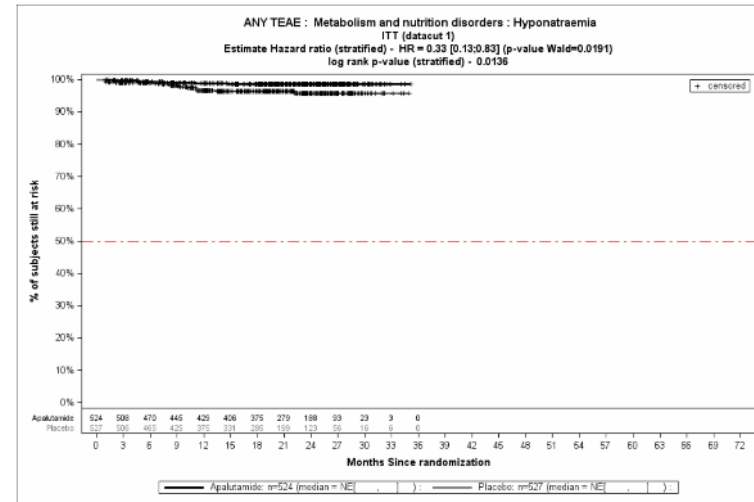


Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Hyponatriämie

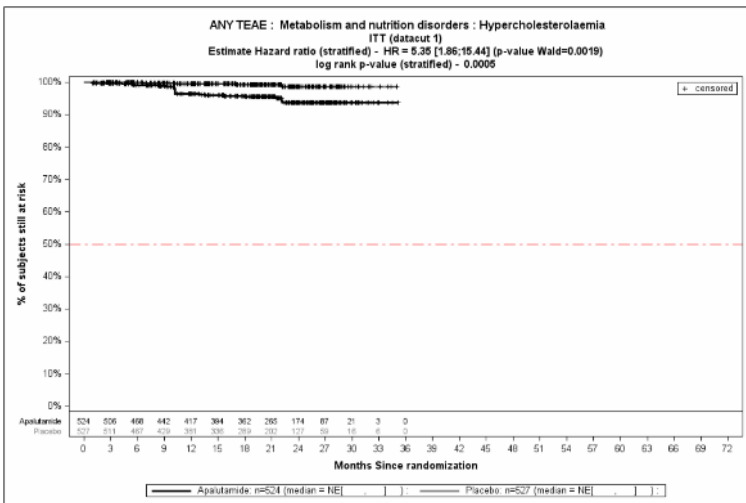


Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Hypercholesterinämie

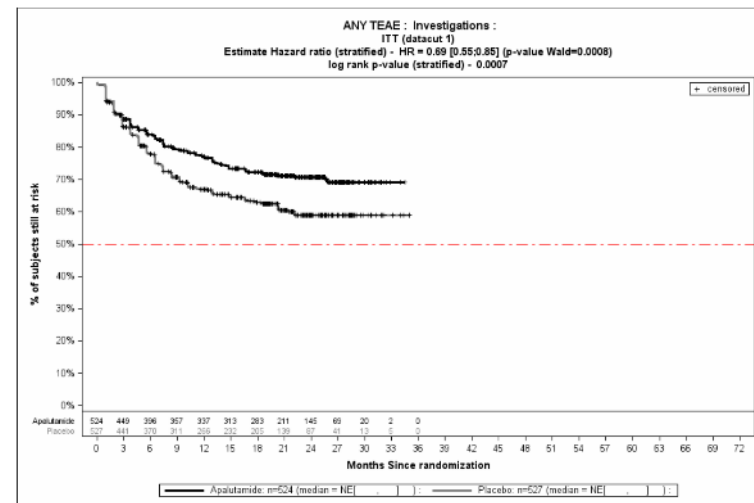


Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE SOC Untersuchungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

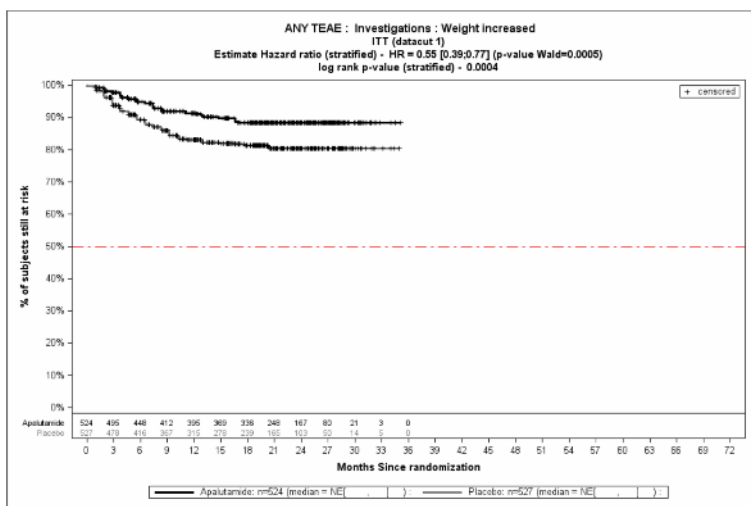


Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Gewicht erhöht

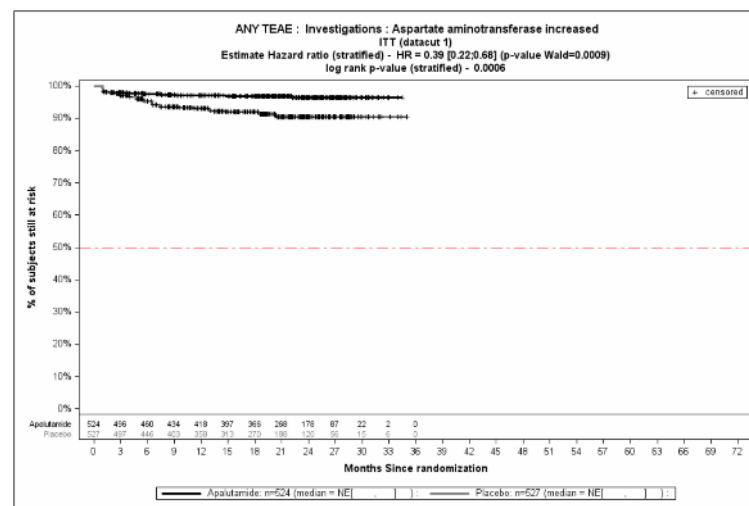


Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Aspartataminotransferase erhöht

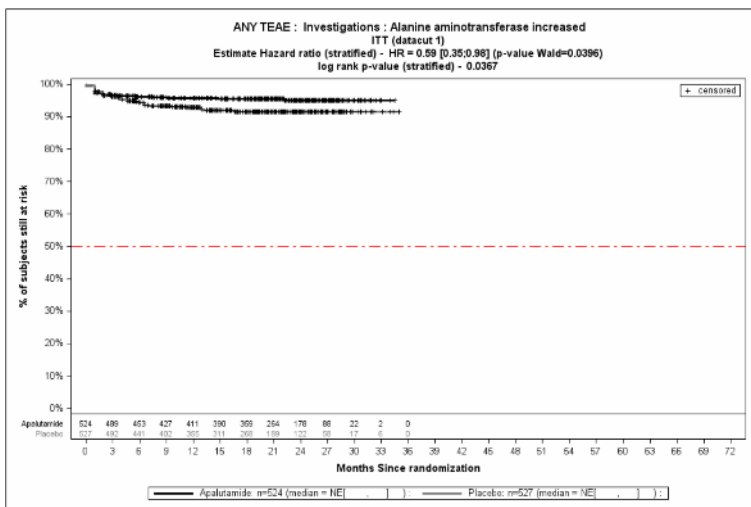


Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Alaninaminotransferase erhöht

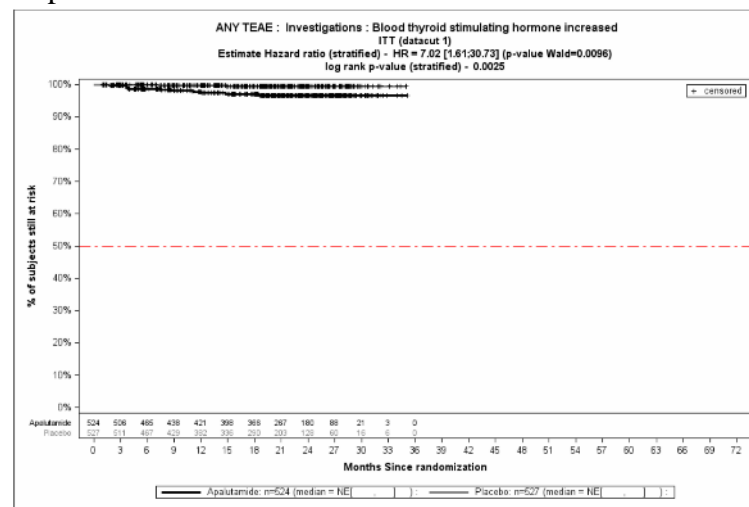


Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Thyreotropin im Blut erhöht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

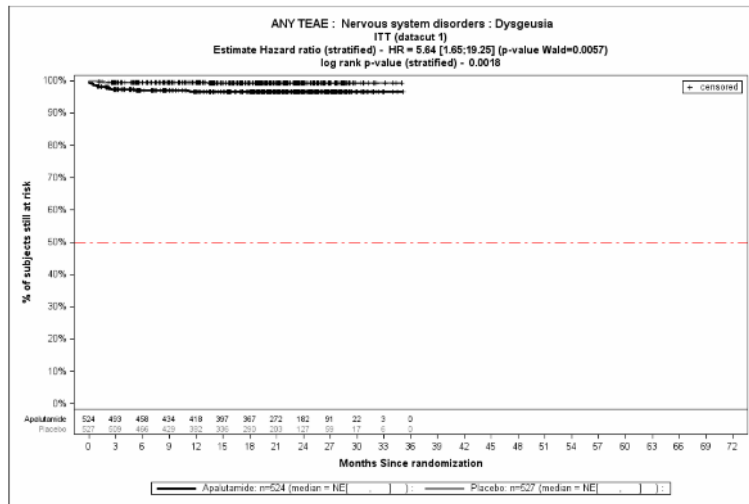


Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Geschmacksstörung

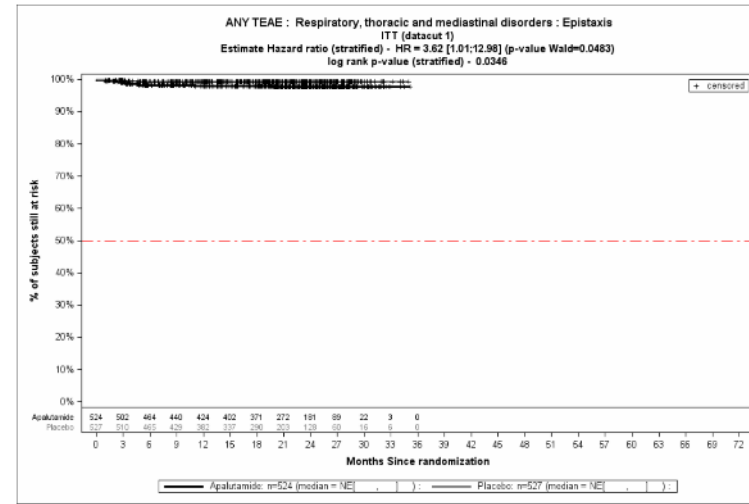


Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Epistaxis

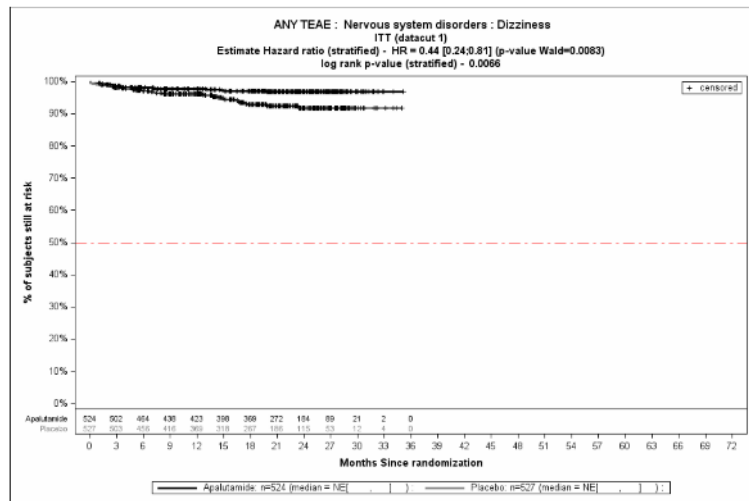


Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Schwindelgefühl

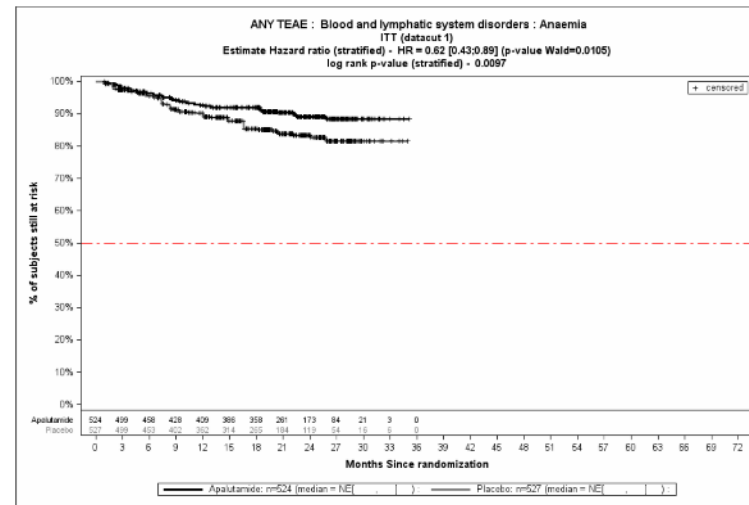


Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Anämie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

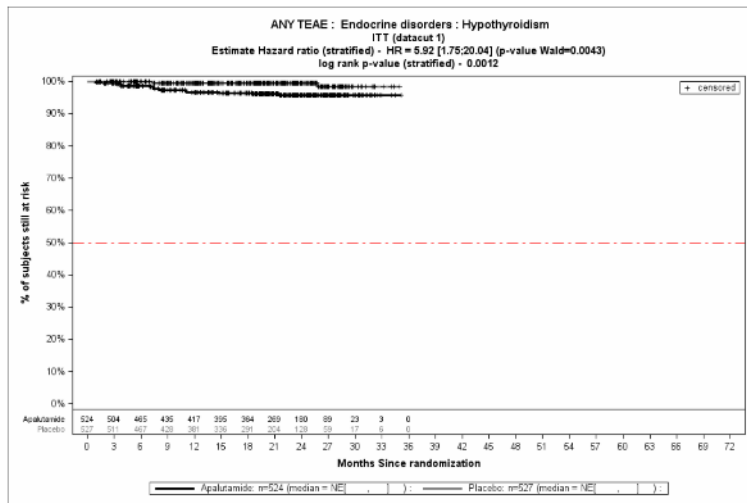


Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve der Jeglichen UE PT Hypothyreose

#### 4.3.1.3.1.13.2 Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

In den beiden Studienarmen der Studie TITAN werden mit 19,8% (104/524 Patienten) im Behandlungsarm Apalutamid und ADT und 20,3% (107/527 Patienten) im Kontrollarm Placebo und ADT vergleichbare Häufigkeiten bei den *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* wurde weder im Behandlungsarm, noch im Kontrollarm erreicht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ist in beiden Studienarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR: 0,99 [0,83; 1,20]  $p=0,9607$ ). Abbildung 104 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

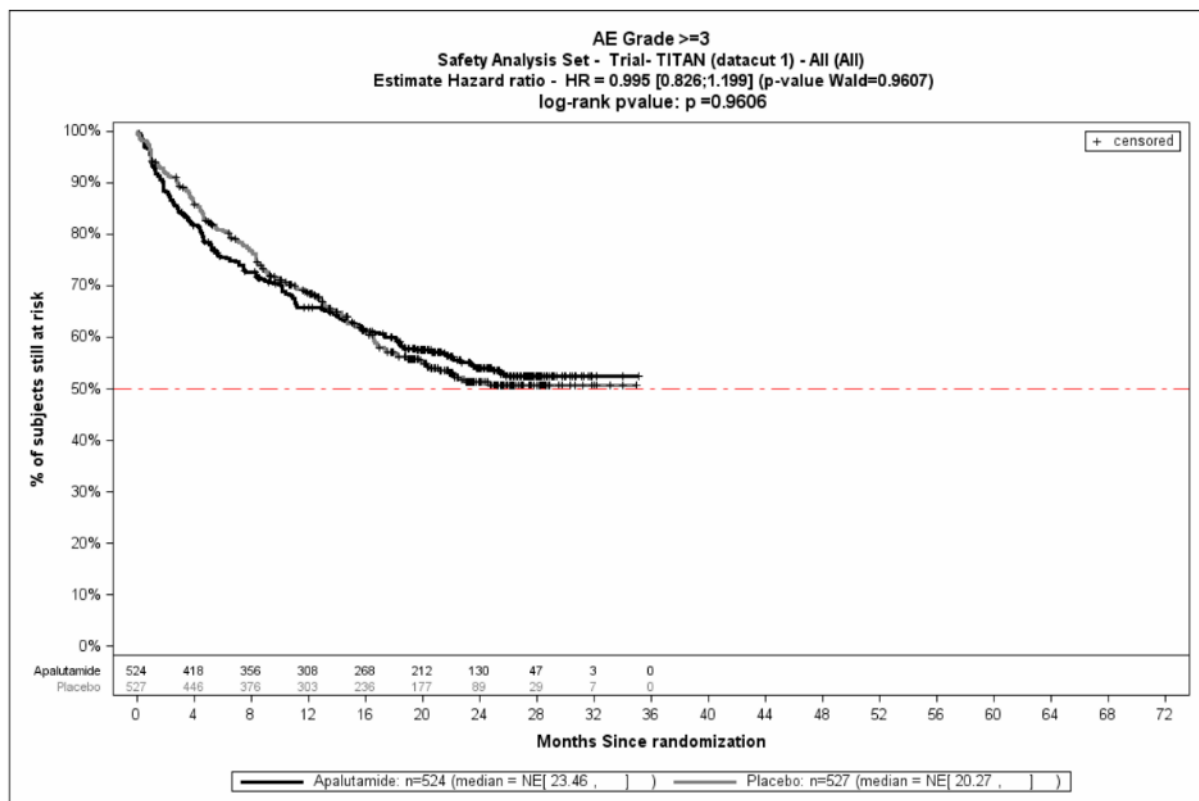


Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

In der Analyse der *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* auf SOC und PT Ebene gemäß MedDRA ergeben sich folgende statistisch signifikante Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT (s. Tabelle 4-61):

In der Analyse der *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zeigen sich in der Studie TITAN statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT beim Auftreten von Ereignissen aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR: 0,61 [0,38; 0,96]  $p=0,034$ ), SOC Untersuchungen (HR: 0,49 [0,28; 0,88]  $p=0,0159$ ) und PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (HR: 0,15 [0,03; 0,69]  $p=0,0141$ ).

Gleichzeitig zeigen sich beim Auftreten von Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR: 9,48 [3,38; 26,61]  $p < 0,0001$ ) und der PT Ausschlag generalisiert (HR: 7,07 [1,61; 31,11]  $p = 0,0097$ ) Nachteile von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$ , zusätzlich für alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>								
Gesamt	223/524 (42,6%)	NA [23,46; NA]	222/527 (42,1%)	NA [20,27; NA]	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8853	1,01 [0,88; 1,16] p=0,8853	0,40% [-5,50%; 6,40%] p=0,8853	0,99 [0,83; 1,20] p=0,9607
<b>Gefäßerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	45/524 (8,6%)	NA [NA; NA]	49/527 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,60; 1,40] p=0,6869	0,92 [0,63; 1,36] p=0,6865	-0,70% [-4,10%; 2,70%] p=0,6864	0,89 [0,59; 1,33] p=0,5686
Hypertonie	44/524 (8,4%)	NA [NA; NA]	48/527 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,59; 1,41] p=0,6833	0,92 [0,63; 1,36] p=0,6828	-0,70% [-4,10%; 2,70%] p=0,6827	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5690
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
Gesamte SOC	37/524 (7,1%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	10,03 [3,54; 28,44] p<0,0001	9,25 [3,33; 25,69] p<0,0001	6,30% [4,00%; 8,60%] p<0,0001	9,48 [3,38; 26,61] p<0,0001
Ausschlag generalisiert	14/524 (2,7%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	7,10 [1,61; 31,26] p=0,0024	7,00 [1,61; 30,45] p=0,0095	2,30% [0,80%; 3,80%] p=0,0024	7,07 [1,61; 31,11] p=0,0097
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	30/524 (5,7%)	NA [NA; NA]	45/527 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,40; 1,05] p=0,0758	0,67 [0,43; 1,05] p=0,0777	-2,80% [-5,90%; 0,30%] p=0,0746	0,61 [0,38; 0,96] p=0,0340

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Rückenschmerzen	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	14/527 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,39; 1,87] p=0,6970	0,86 [0,40; 1,84] p=0,6966	-0,40% [-2,30%; 1,50%] p=0,6963	0,76 [0,35; 1,65] p=0,4924
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
Gesamte SOC	27/524 (5,2%)	NA [NA; NA]	26/527 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,60; 1,82] p=0,8633	1,05 [0,62; 1,77] p=0,8636	0,20% [-2,40%; 2,90%] p=0,8635	0,98 [0,57; 1,69] p=0,9557
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	26/524 (5,0%)	NA [NA; NA]	28/527 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,54; 1,61] p=0,8000	0,93 [0,56; 1,57] p=0,8001	-0,30% [-3,00%; 2,30%] p=0,8000	0,86 [0,50; 1,47] p=0,5742
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
Gesamte SOC	23/524 (4,4%)	NA [NA; NA]	23/527 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,56; 1,82] p=0,9866	1,00 [0,57; 1,77] p=0,9866	0,00% [-2,40%; 2,50%] p=0,9866	0,91 [0,51; 1,62] p=0,7499
Asthenie	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	3,39 [0,93; 12,37] p=0,0503	3,35 [0,92; 12,11] p=0,0656	1,30% [0,00%; 2,70%] p=0,0499	3,07 [0,84; 11,17] p=0,0891
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Gesamte SOC	23/524 (4,4%)	NA [NA; NA]	19/527 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,66; 2,27] p=0,5192	1,22 [0,67; 2,21] p=0,5214	0,80% [-1,60%; 3,20%] p=0,5209	1,09 [0,59; 2,01] p=0,7738
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>								
Gesamte SOC	23/524 (4,4%)	NA [NA; NA]	22/527 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,58; 1,92] p=0,8610	1,05 [0,59; 1,86] p=0,8608	0,20% [-2,20%; 2,70%] p=0,8608	0,95 [0,53; 1,70] p=0,8545



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Harnretention	4/524 (0,8%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,12; 1,28] p=0,1090	0,40 [0,13; 1,27] p=0,1213	-1,10% [-2,50%; 0,20%] p=0,1076	0,36 [0,11; 1,15] p=0,0841
<b>Herzerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	18/524 (3,4%)	NA [NA; NA]	8/527 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,29 [0,99; 5,32] p=0,0466	2,26 [0,99; 5,16] p=0,0534	1,90% [0,00%; 3,80%] p=0,0464	2,04 [0,89; 4,70] p=0,0942
<b>Untersuchungen</b>								
Gesamte SOC	18/524 (3,4%)	NA [NA; NA]	34/527 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,28; 0,92] p=0,0234	0,53 [0,31; 0,93] p=0,0261	-3,00% [-5,60%; -0,40%] p=0,0229	0,49 [0,28; 0,88] p=0,0159
Gewicht erhöht	6/524 (1,1%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,21; 1,65] p=0,3152	0,60 [0,22; 1,64] p=0,3200	-0,80% [-2,20%; 0,70%] p=0,3144	0,54 [0,19; 1,47] p=0,2260
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	13/527 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,03; 0,67] p=0,0043	0,15 [0,04; 0,68] p=0,0134	-2,10% [-3,50%; -0,70%] p=0,0041	0,15 [0,03; 0,69] p=0,0141
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
Gesamte SOC	14/524 (2,7%)	NA [NA; NA]	22/527 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,32; 1,25] p=0,1826	0,64 [0,33; 1,24] p=0,1868	-1,50% [-3,70%; 0,70%] p=0,1820	0,57 [0,29; 1,12] p=0,1022
Anämie	9/524 (1,7%)	NA [NA; NA]	17/527 (3,2%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,23; 1,19] p=0,1177	0,53 [0,24; 1,19] p=0,1235	-1,50% [-3,40%; 0,40%] p=0,1161	0,47 [0,21; 1,06] p=0,0695
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Gesamte SOC	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	11/527 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,43; 2,35] p=0,9869	1,01 [0,44; 2,30] p=0,9868	0,00% [-1,70%; 1,70%] p=0,9868	0,86 [0,37; 1,99] p=0,7286
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
Gesamte SOC	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/527 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,23] p=0,6245	1,26 [0,50; 3,16] p=0,6249	0,40% [-1,20%; 2,00%] p=0,6242	1,17 [0,46; 2,95] p=0,7481
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
Gesamte SOC	9/524 (1,7%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,36; 2,25] p=0,8325	0,91 [0,37; 2,22] p=0,8323	-0,20% [-1,80%; 1,40%] p=0,8321	0,80 [0,33; 1,98] p=0,6295
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier Kurven der statistisch signifikanten SOC und PT der *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥3)* aus TITAN dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

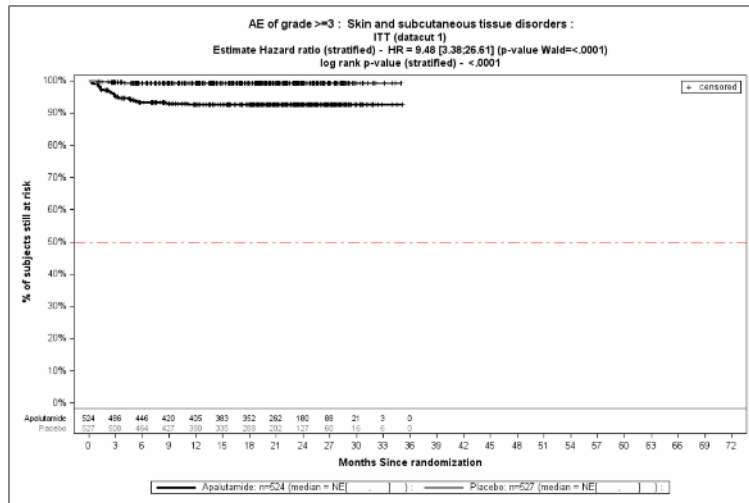


Abbildung 105: KM: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

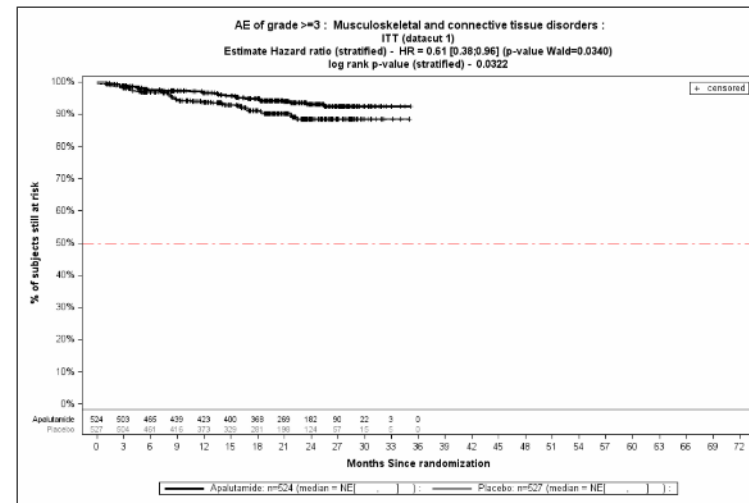


Abbildung 107: KM: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

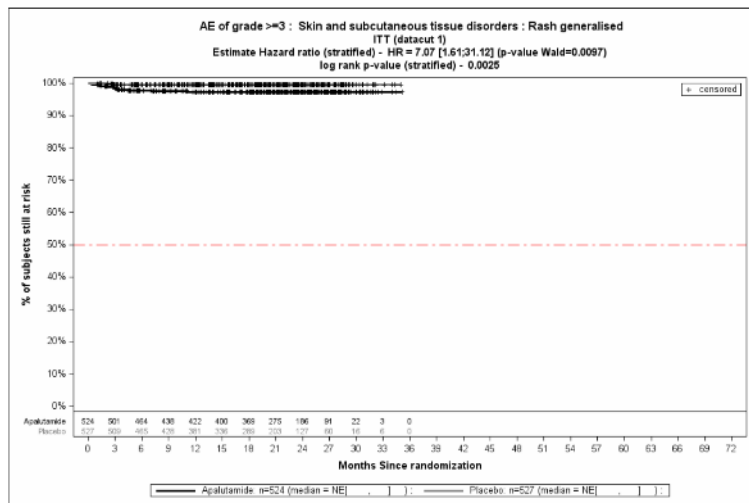


Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) PT Ausschlag generalisiert

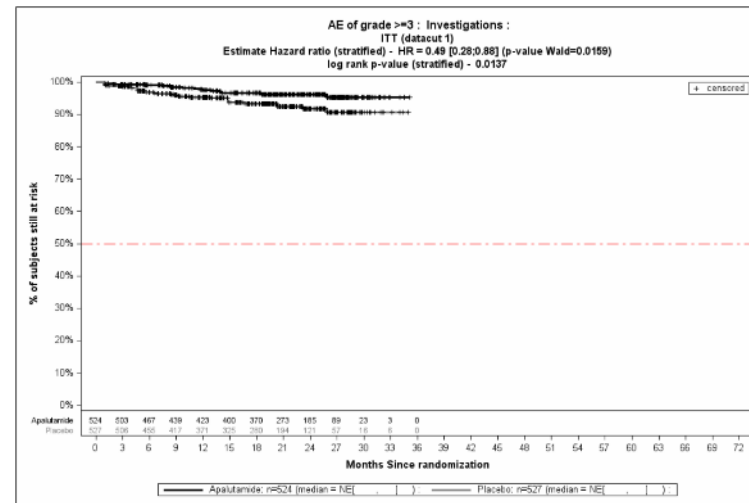


Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) SOC Untersuchungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

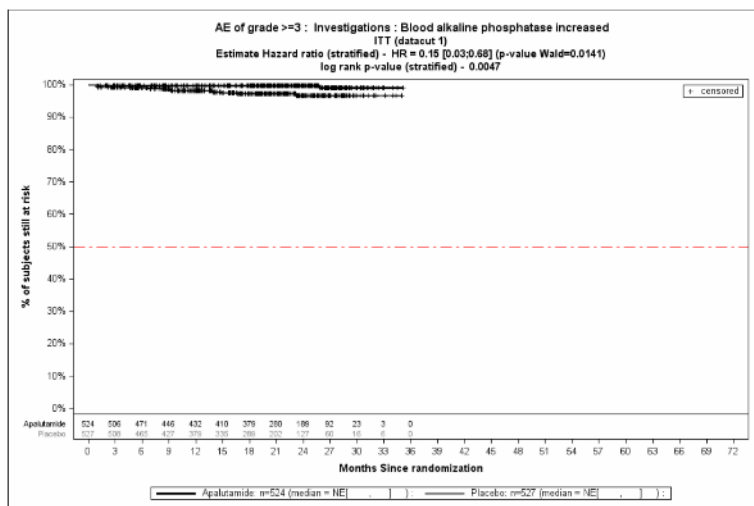


Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht

#### 4.3.1.3.1.13.3 Verträglichkeit – Schwerwiegende UE

In den beiden Studienarmen der Studie TITAN werden vergleichbare Häufigkeiten von *Schwerwiegenden UE* berichtet. Im Behandlungsarm Apalutamid und ADT weisen 19,8% (104/524 Patienten) und im Kontrollarm Placebo und ADT 20,3% (107/527 Patienten) der Patienten mindestens ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten *Schwerwiegender UE* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten *Schwerwiegender UEs* ist zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR: 0,91 [0,70; 1,20]  $p=0,5157$ ). Abbildung 110 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

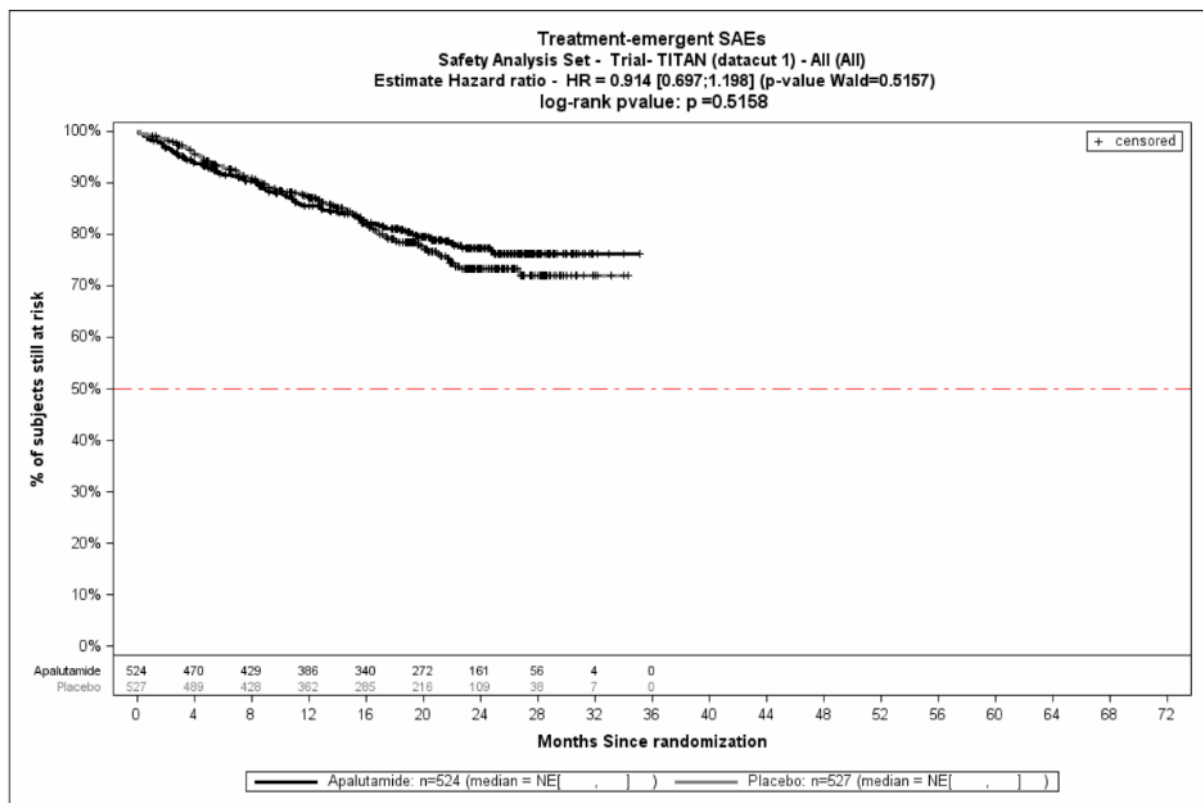


Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve der *Schwerwiegenden UE* aus TITAN

In der Analyse der *Schwerwiegenden UE* auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA ergibt sich folgender statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT (s. Tabelle 4-62):

In der Analyse der *Schwerwiegenden UE* zeigen sich in der Studie TITAN statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT beim Auftreten von Ereignissen aus der SOC Herzerkrankungen (HR: 2,44 [1,02; 5,81]  $p=0,0442$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-62: Ergebnisse zu Schwerwiegenden UE mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$ , zusätzlich für alle Ereignisse die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Schwerwiegende UE</b>								
Gesamt	104/524 (19,8%)	NA [NA; NA]	107/527 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,72; 1,32] p=0,8630	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8631	-0,40% [-5,30%; 4,40%] p=0,8631	0,91 [0,70; 1,20] p=0,5157
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	21/524 (4,0%)	NA [NA; NA]	24/527 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,48; 1,59] p=0,6662	0,88 [0,50; 1,57] p=0,6672	-0,50% [-3,00%; 1,90%] p=0,6668	0,80 [0,44; 1,44] p=0,4532
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>								
Gesamte SOC	20/524 (3,8%)	NA [NA; NA]	25/527 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,44; 1,46] p=0,4601	0,81 [0,45; 1,43] p=0,4606	-0,90% [-3,40%; 1,50%] p=0,4592	0,73 [0,41; 1,32] p=0,3014
<b>Herzerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	19/524 (3,6%)	NA [NA; NA]	7/527 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,78 [1,16; 6,65] p=0,0166	2,73 [1,16; 6,46] p=0,0221	2,30% [0,40%; 4,20%] p=0,0166	2,44 [1,02; 5,81] p=0,0442
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
Gesamte SOC	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	8/527 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,22] p=0,6249	1,26 [0,50; 3,16] p=0,6261	0,40% [-1,20%; 2,00%] p=0,6255	1,06 [0,42; 2,71] p=0,8941
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Gesamte SOC	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	14/527 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,32; 1,61] p=0,4147	0,72 [0,32; 1,60] p=0,4178	-0,80% [-2,60%; 1,10%] p=0,4153	0,63 [0,28; 1,42] p=0,2644
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
Gesamte SOC	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	10/527 (1,9%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,42; 2,45] p=0,9848	1,01 [0,42; 2,40] p=0,9848	0,00% [-1,60%; 1,70%] p=0,9848	0,91 [0,38; 2,20] p=0,8412
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>								
Gesamte SOC	9/524 (1,7%)	NA [NA; NA]	18/527 (3,4%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,22; 1,11] p=0,0839	0,50 [0,23; 1,11] p=0,0899	-1,70% [-3,60%; 0,20%] p=0,0825	0,45 [0,20; 1,01] p=0,0528
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Im Folgenden wird die Kaplan-Meier Kurve für die *Schwerwiegenden UE* in der SOC Herzerkrankungen aus TITAN dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

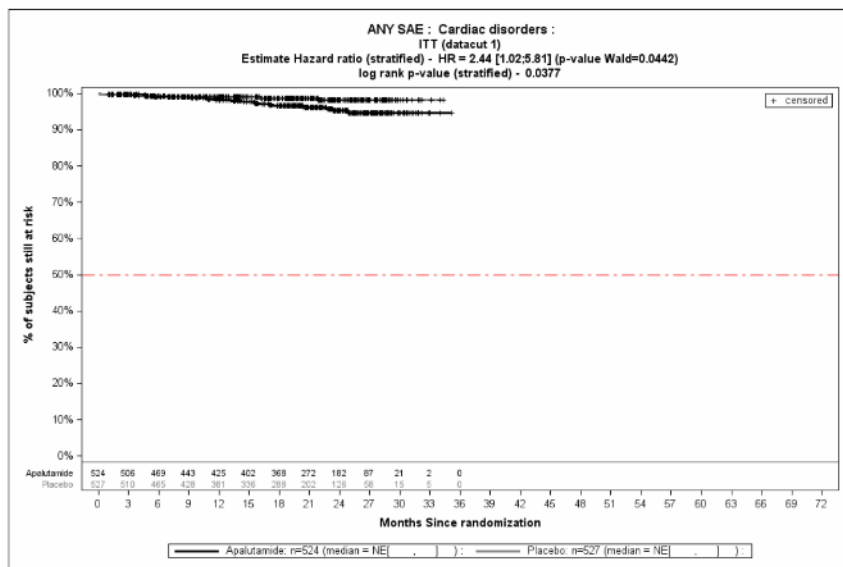


Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve der Schwerwiegenden UE SOC Herzerkrankungen



#### 4.3.1.3.1.13.4 Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

In den beiden Studienarmen der Studie TITAN werden vergleichbare Häufigkeiten von *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* berichtet. Im Behandlungsarm Apalutamid und ADT weisen 8,0% (42/524 Patienten) und im Kontrollarm Placebo und ADT 5,3% (28/527 Patienten) der Patienten mindestens ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* ist zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR: 1,41 [0,87; 2,27]  $p=0,1615$ ). Abbildung 112 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

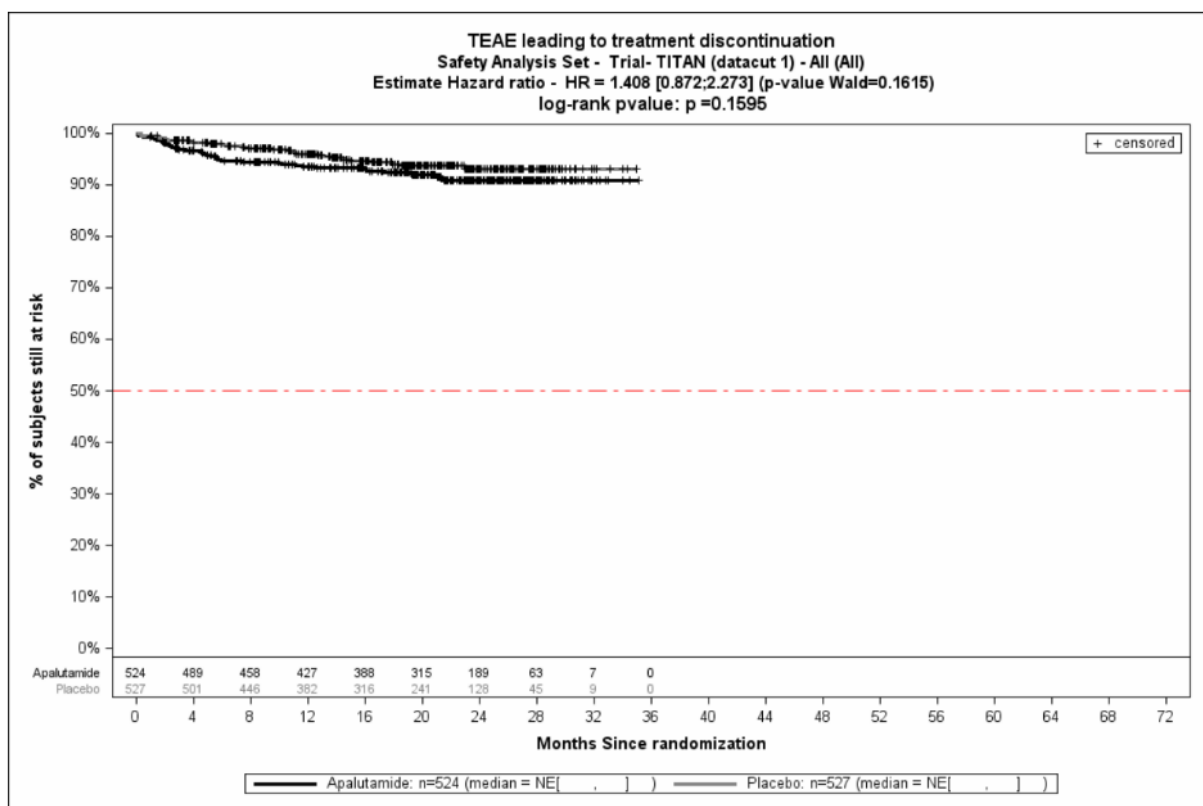


Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

In der Analyse der *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA ergibt sich folgender statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT (s. Tabelle 4-63):

In der Analyse der *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zeigen sich in der Studie TITAN statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT beim Auftreten von Ereignissen der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR: 11,94 [1,55; 91,80]  $p=0,0172$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>								
Gesamt	42/524 (8,0%)	NA [NA; NA]	28/527 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,95; 2,55] p=0,0784	1,51 [0,95; 2,40] p=0,0807	2,70% [-0,30%; 5,70%] p=0,0777	1,41 [0,87; 2,27] p=0,1615
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
Gesamte SOC	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	12,28 [1,60; 94,11] p=0,0021	12,07 [1,58; 92,44] p=0,0165	2,10% [0,80%; 3,40%] p=0,0020	11,94 [1,55; 91,80] p=0,0172
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Class, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier Kurven der statistisch signifikanten SOC und PT der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus TITAN dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

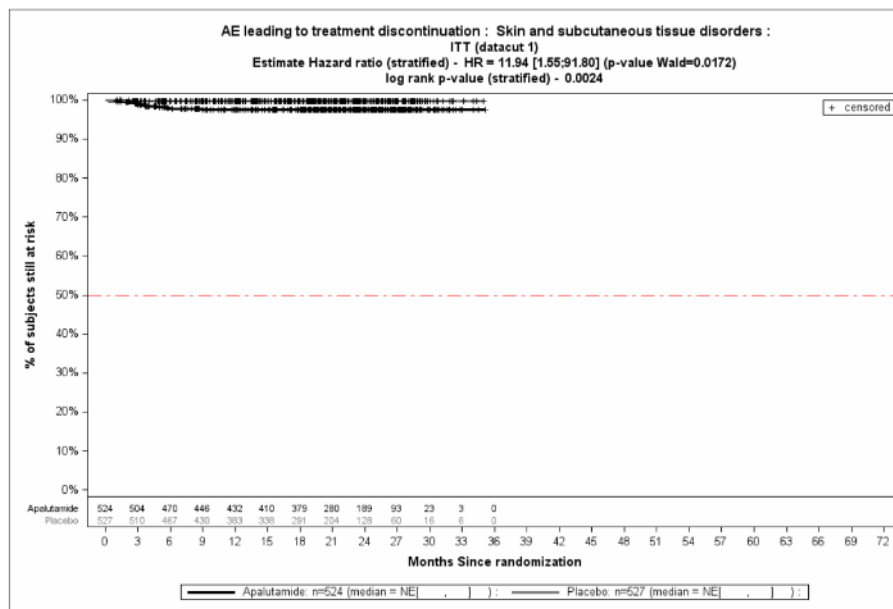


Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

#### 4.3.1.3.1.13.5 Verträglichkeit – UE von speziellem Interesse

Im Studienprotokoll von TITAN sind folgende *UE von speziellem Interesse* definiert: Hautausschlag, Stürze, Frakturen, Krampfanfälle sowie Hypothyreose.

Diese sind in den folgenden Tabellen anhand einer Zusammenstellung von SOC und PT, die das Ereignis widerspiegeln, dargestellt (25).

Die Ergebnisse zum *Hautausschlag* ergeben statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT, wie der Tabelle 4-64 entnommen werden kann. Dazu gehören die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR: 3,96 [2,74; 5,73]  $p < 0,000$ ), die PTs Ausschlag (4,38 [2,66; 7,23]  $p < 0,0001$ ), Ausschlag generalisiert (6,88 [2,69; 17,59]  $p < 0,0001$ ), sowie Ausschlag makulo-papulös (3,42 [1,26; 9,28]  $p = 0,0156$ ).

Für die Ergebnisse zu *Stürzen* ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT, wie in Tabelle 4-65 dargestellt.

Für die Ergebnisse zu *Frakturen* ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT, wie in Tabelle 4-66 dargestellt.

Die Ergebnisse zur *Hypothyreose* ergeben statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT, wie der Tabelle 4-67 entnommen werden kann. Dazu gehören die SOC Endokrine Erkrankungen (4,45 [1,51; 13,09]  $p = 0,0068$ ), die PT Hypothyreose (5,92 [1,75; 20,04]  $p = 0,0043$ ), die SOC Untersuchungen (7,02 [1,60; 30,73]  $p = 0,0096$ ), sowie die PT Thyreotropin im Blut erhöht 7,02 [1,60; 30,73]  $p = 0,0096$ ).

Für die Ergebnisse zu *Krampfanfällen* ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT, wie in Tabelle 4-68 dargestellt.

Ergänzend dazu werden die *UE von speziellem Interesse* gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit dargestellt, d.h.:

- *Jegliche UE*
- *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*
- *Schwerwiegende UE*
- *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*

Die Darstellung der zu den *UE von speziellem Interesse* korrespondierenden Kaplan-Meier Kurven finden sich im Anhang 4-G

Die Ergebnisse der UE von speziellem Interesse gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit finden sich in Tabelle 4-69 bis Tabelle 4-73.

Für die Ergebnisse zum *Hautausschlag* ergeben sich auf Ebene der Hauptkategorien der Verträglichkeit signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT, in der Kategorie *Jegliche UE* (HR: 3,53 [2,53; 4,94]  $p < 0,0001$ ) und Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR: 11,28 [3,46; 36,79]  $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse zu *Stürze, Frakturen und Krampfanfälle* ergeben über die Hauptkategorien der Verträglichkeit keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT.

Für die Ergebnisse zur *Hypothyreose* ergeben sich auf Ebene der Hauptkategorien der Verträglichkeit signifikante Unterschiede zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in der Kategorie *Jegliche UE* (HR: 5,39 [2,26; 12,84]  $p = 0,0001$ ).

Darstellung der UE von speziellem Interesse (gemäß Studienprotokoll):

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnisse zu Hautauschlag, UE von speziellem Interesse aus TITAN (basierend auf Jegliche UE)

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Hautauschlag</b>								
Gesamt	142/524 (27,1%)	NA [NA; NA]	45/527 (8,5%)	NA [NA; NA]	4,01 [2,79; 5,77] p<0,0001	3,16 [2,32; 4,32] p<0,0001	18,50% [14,00%; 23,00%] p<0,0001	3,53 [2,53; 4,94] p<0,0001
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
Gesamte SOC	129/524 (24,6%)	NA [NA; NA]	36/527 (6,8%)	NA [NA; NA]	4,51 [3,03; 6,71] p<0,0001	3,59 [2,54; 5,08] p<0,0001	17,80% [13,50%; 22,00%] p<0,0001	3,96 [2,74; 5,73] p<0,0001
Ausschlag	80/524 (15,3%)	NA [NA; NA]	19/527 (3,6%)	NA [NA; NA]	4,86 [2,89; 8,18] p<0,0001	4,21 [2,60; 6,83] p<0,0001	11,60% [8,20%; 15,10%] p<0,0001	4,38 [2,66; 7,23] p<0,0001
Ausschlag generalisiert	34/524 (6,5%)	NA [NA; NA]	5/527 (0,9%)	NA [NA; NA]	7,20 [2,80; 18,53] p<0,0001	6,82 [2,69; 17,27] p<0,0001	5,50% [3,30%; 7,80%] p<0,0001	6,88 [2,69; 17,59] p<0,0001
Ausschlag makulo-papulös	17/524 (3,2%)	NA [NA; NA]	5/527 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,44 [1,26; 9,38] p=0,0096	3,39 [1,26; 9,11] p=0,0154	2,30% [0,60%; 4,00%] p=0,0097	3,42 [1,26; 9,28] p=0,0156
Ausschlag mit Juckreiz	6/524 (1,1%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,50; 7,95] p=0,3175	1,99 [0,50; 7,86] p=0,3286	0,60% [-0,60%; 1,70%] p=0,3201	1,91 [0,48; 7,65] p=0,3605
Exfoliation der Haut	5/524 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	5,07 [0,59; 43,61] p=0,1000	5,04 [0,59; 43,03] p=0,1395	0,80% [-0,10%; 1,70%] p=0,1000	5,04 [0,59; 43,11] p=0,1400

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
Ausschlag papulös	4/524 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	4,04 [0,45; 36,07] p=0,1767	4,02 [0,45; 35,88] p=0,2124	0,60% [-0,30%; 1,40%] p=0,1771	3,94 [0,44; 35,30] p=0,2202
Urtikaria	4/524 (0,8%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,25; 4,04] p=0,9938	1,01 [0,25; 4,00] p=0,9938	0,00% [-1,00%; 1,10%] p=0,9938	0,99 [0,25; 3,96] p=0,9895
Blase	3/524 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,10%; 1,20%] p=0,0821	NA [NA; NA] NA
Medikamentenausschlag	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1541	NA [NA; NA] NA
Erythema multiforme	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1564	NA [NA; NA] NA
Exfoliativer Hautausschlag	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1588	NA [NA; NA] NA
Toxischer Hautausschlag	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1563	NA [NA; NA] NA
Schmetterlingsexanthem	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3175	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
Dermatitis exfoliativa	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
Papel	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,17] p=0,9973	1,00 [0,06; 15,96] p=0,9973	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9973	0,90 [0,06; 14,47] p=0,9415
Erythematöser Hautausschlag	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3215	NA [NA; NA] NA
Makulöser Ausschlag	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3162	NA [NA; NA] NA
Hautreaktion	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,06; 15,55] p=0,9908	0,98 [0,06; 15,38] p=0,9908	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9908	0,92 [0,06; 14,68] p=0,9513
Systemischer Lupus erythematodes Ausschlag	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3162	NA [NA; NA] NA
Ausschlag follikulär	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20% [-0,60%; 0,20%] p=0,3175	NA [NA; NA] NA
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	11/524 (2,1%)	NA [NA; NA]	5/527 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,23 [0,77; 6,42] p=0,1280	2,21 [0,77; 6,31] p=0,1392	1,10% [-0,30%; 2,60%] p=0,1291	2,17 [0,75; 6,24] p=0,1519



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
Konjunktivitis	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	5/527 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,69; 5,91] p=0,1901	2,01 [0,69; 5,83] p=0,2006	1,00% [-0,50%; 2,40%] p=0,1918	1,98 [0,68; 5,79] p=0,2136
Ausschlag pustulös	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3165	NA [NA; NA] NA
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
Gesamte SOC	10/524 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	2,55 [0,79; 8,19] p=0,1042	2,51 [0,79; 7,94] p=0,1169	1,10% [-0,20%; 2,50%] p=0,1040	2,38 [0,74; 7,58] p=0,1439
Stomatitis	7/524 (1,3%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,51; 6,11] p=0,3589	1,76 [0,52; 5,95] p=0,3646	0,60% [-0,70%; 1,80%] p=0,3583	1,65 [0,48; 5,65] p=0,4237
Mundulzeration	3/524 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,10%; 1,20%] p=0,0824	NA [NA; NA] NA
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>								
Gesamte SOC	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3175	NA [NA; NA] NA
Genitaler Ausschlag	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3175	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT= Preferred Term, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Klasse (engl. system organ class), UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. &gt; 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. &gt; 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Stürze, UE von speziellem Interesse aus TITAN (basierend auf Jegliche UE)

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Sturz</b>								
Gesamt	39/524 (7,4%)	NA [NA; NA]	37/527 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,66; 1,70] p=0,7981	1,06 [0,69; 1,62] p=0,7982	0,40% [-2,70%; 3,50%] p=0,7983	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6581
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
Gesamte SOC	39/524 (7,4%)	NA [NA; NA]	37/527 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,66; 1,70] p=0,7981	1,06 [0,69; 1,62] p=0,7982	0,40% [-2,70%; 3,50%] p=0,7983	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6581
Sturz	39/524 (7,4%)	NA [NA; NA]	37/527 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,66; 1,70] p=0,7981	1,06 [0,69; 1,62] p=0,7982	0,40% [-2,70%; 3,50%] p=0,7983	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6581
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT= Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Klasse (engl. system organ class), UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66: Ergebnisse zu Frakturen, UE von speziellem Interesse aus TITAN

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Fraktur</b>								
Gesamt	33/524 (6,3%)	NA [NA; NA]	24/527 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,82; 2,42] p=0,2140	1,38 [0,83; 2,30] p=0,2151	1,70% [-1,00%; 4,50%] p=0,2126	1,18 [0,70; 2,00] p=0,5391
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
Gesamte SOC	33/524 (6,3%)	NA [NA; NA]	24/527 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,82; 2,42] p=0,2140	1,38 [0,83; 2,30] p=0,2151	1,70% [-1,00%; 4,50%] p=0,2126	1,18 [0,70; 2,00] p=0,5391
Rippenfraktur	12/524 (2,3%)	NA [NA; NA]	12/527 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,45; 2,27] p=0,9872	1,01 [0,46; 2,21] p=0,9872	0,00% [-1,80%; 1,80%] p=0,9872	0,85 [0,38; 1,90] p=0,6919
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	5/524 (1,0%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	2,51 [0,49; 12,98] p=0,2550	2,51 [0,49; 12,91] p=0,2719	0,60% [-0,40%; 1,60%] p=0,2548	1,98 [0,38; 10,26] p=0,4158
Fraktur einer oberen Extremität	3/524 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,10%; 1,20%] p=0,0833	NA [NA; NA] NA
Oberschenkelfraktur	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1537	NA [NA; NA] NA
Fraktur des Fußes	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,18; 22,02] p=0,5670	1,99 [0,18; 22,19] p=0,5746	0,20% [-0,50%; 0,80%] p=0,5662	1,67 [0,15; 18,48] p=0,6761

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
Fraktur der Hüfte	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1562	NA [NA; NA] NA
Fraktur eines Brustwirbels	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1568	NA [NA; NA] NA
Traumatische Fraktur	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1568	NA [NA; NA] NA
Handgelenksfraktur	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1566	NA [NA; NA] NA
Acetabulumfraktur	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3165	NA [NA; NA] NA
Fraktur des Schlüsselbeins	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3165	NA [NA; NA] NA
Fraktur des Unterarms	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
Fraktur	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3175	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
Ischiumfraktur	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3165	NA [NA; NA] NA
Fraktur der Hand	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 16,15] p=0,9955	1,01 [0,06; 16,19] p=0,9955	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9955	0,92 [0,06; 14,65] p=0,9508
Fraktur einer unteren Extremität	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 16,08] p=0,9955	1,01 [0,06; 16,04] p=0,9955	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9955	0,78 [0,05; 12,47] p=0,8597
Patellafraktur	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
Radiusfraktur	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,04; 3,30] p=0,3268	0,34 [0,04; 3,22] p=0,3496	-0,40% [-1,10%; 0,40%] p=0,3270	0,27 [0,03; 2,65] p=0,2609
Wirbelfraktur	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
Fraktur des Brustbeins	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3162	NA [NA; NA] NA
Ulnafraktur	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3111	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
Knöchelfraktur	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-0,90%; 0,10%] p=0,1568	NA [NA; NA] NA
Oberschenkelhalsfraktur	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20% [-0,60%; 0,20%] p=0,3167	NA [NA; NA] NA
Fibulafraktur	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20% [-0,60%; 0,20%] p=0,3172	NA [NA; NA] NA
Schädelbruch	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20% [-0,60%; 0,20%] p=0,3161	NA [NA; NA] NA
Tibiafraktur	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20% [-0,60%; 0,20%] p=0,3161	NA [NA; NA] NA
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>								
Gesamte SOC	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3162	NA [NA; NA] NA
Frakturschmerz	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3162	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT= Preferred Term, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Klasse (engl. system organ class), UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. &gt; 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. &gt; 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>								



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu Hypothyreose, UE von speziellem Interesse aus TITAN (basierend auf Jegliche UE)

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Hypothyreose</b>								
Gesamt	34/524 (6,5%)	NA [NA; NA]	6/527 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,00 [2,50; 14,40] p<0,0001	5,69 [2,41; 13,45] p<0,0001	5,30% [3,00%; 7,60%] p<0,0001	5,39 [2,26; 12,84] p=0,0001
<b>Endokrine Erkrankungen</b>								
Gesamte SOC	19/524 (3,6%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,86 [1,65; 14,28] p=0,0015	4,77 [1,63; 13,96] p=0,0044	2,90% [1,10%; 4,60%] p=0,0015	4,45 [1,51; 13,09] p=0,0068
Hypothyreose	19/524 (3,6%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	6,51 [1,93; 22,01] p=0,0005	6,35 [1,89; 21,40] p=0,0028	3,00% [1,30%; 4,80%] p=0,0005	5,92 [1,75; 20,04] p=0,0043
Immunthyreoiditis	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,06; 16,07] p=0,9963	1,01 [0,06; 16,05] p=0,9963	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9963	0,93 [0,06; 14,90] p=0,9595
<b>Untersuchungen</b>								
Gesamte SOC	15/524 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	7,75 [1,77; 33,98] p=0,0015	7,54 [1,73; 32,81] p=0,0071	2,50% [1,00%; 4,00%] p=0,0014	7,02 [1,60; 30,73] p=0,0096
Thyreotropin im Blut erhöht	15/524 (2,9%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	7,75 [1,77; 33,98] p=0,0015	7,54 [1,73; 32,81] p=0,0071	2,50% [1,00%; 4,00%] p=0,0014	7,02 [1,60; 30,73] p=0,0096

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT= Preferred Term, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Klasse (engl. system organ class), UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population</p> <p>b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. &gt; 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. &gt; 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-68: Ergebnisse zu Krampfanfälle, UE von speziellem Interesse aus TITAN (basierend auf Jegliche UE)

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI] <sup>b</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Krampfanfall</b>								
Gesamt	3/524 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,25; 9,18] p=0,6421	1,53 [0,25; 9,26] p=0,6446	0,20% [-0,60%; 1,00%] p=0,6413	1,18 [0,20; 7,11] p=0,8538
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>								
Gesamte SOC	3/524 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,25; 9,18] p=0,6421	1,53 [0,25; 9,26] p=0,6446	0,20% [-0,60%; 1,00%] p=0,6413	1,18 [0,20; 7,11] p=0,8538
Krampfanfall	3/524 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	3,09 [0,32; 30,08] p=0,3092	3,09 [0,31; 30,57] p=0,3346	0,40% [-0,40%; 1,10%] p=0,3079	2,41 [0,25; 23,24] p=0,4480
Zungenbiss	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20% [-0,60%; 0,20%] p=0,3175	NA [NA; NA] NA
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT= Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SOC=System Organ Klasse (engl. system organ class), UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Darstellung der UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Hautausschlag

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) a	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert b	RR [95%-KI] p-Wert b	RD [95%-KI] p-Wert b	HR [95%-KI] p-Wert c
Hautausschlag								
<b>Jegliche UE</b>								
TITAN	142/524 (27,1%)	NA [NA; NA]	45/527 (8,5%)	NA [NA; NA]	4,01 [2,79; 5,77] p<0,0001	3,16 [2,32; 4,32] p<0,0001	18,50% [14,00%; 23,00%] p<0,0001	3,53 [2,53; 4,94] p<0,0001
Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)								
TITAN	33/524 (6,3%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	11,80 [3,58; 38,83] p<0,0001	11,00 [3,41; 35,48] p<0,0001	5,70% [3,50%; 7,90%] p<0,0001	11,28 [3,46; 36,79] p<0,0001
<b>SUE</b>								
TITAN	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1516	NA [NA; NA] NA
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>								
TITAN	8/524 (1,5%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	8,17 [1,03; 64,84] p=0,0185	8,07 [1,02; 64,04] p=0,0482	1,30% [0,20%; 2,50%] p=0,0184	7,92 [0,99; 63,39] p=0,0510
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, UE=Unerwünschte Ereignisse								
a: Safety-Population								
b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)								
c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Stürze

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Stürze</b>								
<b>Jegliche UE</b>								
TITAN	39/524 (7,4%)	NA [NA; NA]	37/527 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,66; 1,70] p=0,7981	1,06 [0,69; 1,62] p=0,7982	0,40% [-2,70%; 3,50%] p=0,7983	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6581
<b>Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)</b>								
TITAN	4/524 (0,8%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,25; 4,09] p=0,9924	1,01 [0,26; 3,97] p=0,9924	0,00% [-1,00%; 1,00%] p=0,9924	0,89 [0,22; 3,57] p=0,8712
<b>SUE</b>								
TITAN	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,18; 22,10] p=0,5586	2,01 [0,18; 22,03] p=0,5672	0,20% [-0,50%; 0,80%] p=0,5601	1,99 [0,18; 21,97] p=0,5738
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>								
TITAN	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71:UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Frakturen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE</b>								
TITAN	33/524 (6,3%)	NA [NA; NA]	24/527 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,82; 2,42] p=0,2140	1,38 [0,83; 2,30] p=0,2151	1,70% [-1,00%; 4,50%] p=0,2126	1,18 [0,70; 2,00] p=0,5391
<b>Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)</b>								
TITAN	7/524 (1,3%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,51; 6,10] p=0,3590	1,76 [0,52; 5,95] p=0,3649	0,60% [-0,70%; 1,80%] p=0,3587	1,47 [0,43; 5,02] p=0,5436
<b>SAE</b>								
TITAN	8/524 (1,5%)	NA [NA; NA]	5/527 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,53; 4,96] p=0,3971	1,61 [0,53; 4,89] p=0,4021	0,60% [-0,80%; 1,90%] p=0,3978	1,30 [0,42; 3,99] p=0,6451
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>								
TITAN	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Hypothyreose

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE</b>								
TITAN	34/524 (6,5%)	NA [NA; NA]	6/527 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,00 [2,50; 14,40] p<0,0001	5,69 [2,41; 13,45] p<0,0001	5,30% [3,00%; 7,60%] p<0,0001	5,39 [2,26; 12,84] p=0,0001
<b>Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)</b>								
TITAN	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<b>SAE</b>								
TITAN	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>								
TITAN	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, UE=Unerwünschte Ereignisse

a: Safety-Population  
 b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)  
 c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit; Krampfanfälle

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE</b>								
TITAN	3/524 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,25; 9,18] p=0,6421	1,53 [0,25; 9,26] p=0,6446	0,20% [-0,60%; 1,00%] p=0,6413	1,18 [0,20; 7,11] p=0,8538
<b>Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)</b>								
TITAN	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3170	NA [NA; NA] NA
<b>SAE</b>								
TITAN	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,06; 16,77] p=0,9834	1,03 [0,06; 17,05] p=0,9834	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9833	0,70 [0,04; 11,27] p=0,8033
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>								
TITAN	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,18; 23,31] p=0,5506	2,06 [0,18; 23,41] p=0,5592	0,20% [-0,40%; 0,80%] p=0,5493	1,58 [0,14; 17,56] p=0,7100
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Riskodifferenz, RR=Relatives Risiko, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds-Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz (inkl. 95% KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographischer Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								



*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (TITAN) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.1.1.1.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Folgende Subgruppen wurden im Studienprotokoll für die Co-primären Endpunkte *Gesamtüberleben* und *radiographisches Progressionsfreies Überleben* präspezifiziert und werden in diesem Dossier für alle betrachteten Endpunkte analysiert:

- ECOG Performance Status zur Baseline (0; 1)
- Geographische Region (Nordamerika/ Europa; andere Länder)

- Nur Knochenmetastasen zur Baseline (ja; nein)
- Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ ;  $> 7$ )
- Docetaxel Vorbehandlung (ja; nein)
- Alter ( $< 65$ ;  $\geq 65$ ;  $\geq 75$ )
- PSA-Wert zur Baseline über dem Median (ja; nein)
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert zur Baseline über dem Normalwert (ja; nein)
- ALP-Wert zur Baseline über dem Normalwert (ja; nein)
- Lokalisierte Therapie (ja; nein)
- mHSPC (high volume; low volume)\*
- Anzahl an Knochenläsionen ( $\leq 10$ ;  $> 10$ )

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP der Studie TITAN gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt, für welche das Cox Proportional Hazard-Modell herangezogen wurde. Hierfür wurden Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der Subgruppenvariablen im statistischen Modell berücksichtigt und die p-Werte der Interaktionsterme basierend auf einem *type III sum of squares* Test berechnet. Ein Niveau von  $\alpha < 0,05$  des Interaktionstests wurde entsprechend der IQWiG-Methoden 5.0 als Beleg gewertet. Sofern in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ( $p < 0,05$ ), werden die Ergebnisse auf Endpunktebene in den einzelnen Subgruppenkategorien dargestellt, verglichen und bewertet.

### Übersicht über die ausgewerteten Subgruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte in den entsprechenden Kategorien dargestellt.

Detaillierte Subgruppenergebnisse selbst werden nur dann dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist.

**4.3.1.3.2.1 Subgruppenauswertung Mortalität****4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenauswertung Mortalität übergeordnet**

Tabelle 4-74: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Mortalität und rPFS

Subgruppe	Gesamtüberleben a,b	rPFS
Alter (<65 vs. 65-74 vs. ≥75)	0,6197	0,3575
Ethnie (Weiß vs. Schwarz vs. asiatischer Herkunft vs. andere Ethnie)	0,2480	0,3559
Region (Nordamerika/ Europa; andere Länder)	0,8126	0,4226
Baseline ECOG Performance Status (0 vs. 1)	0,7740	0,5279
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,2018	0,0948
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	<b>0,0429</b>	<b>0,0455</b>
Anzahl an Knochenläsionen	<b>0,0416</b>	0,3097
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,6350	0,2802
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,8463	0,8727
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,6254	0,2279
Gleason Score bei Diagnose	0,3577	0,6669
Docetaxel Vorbehandlung	0,1828	0,8322
mHSPC	0,9376	0,2195
Lokalisierte Therapie	0,1375	0,3465

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Gesamtüberleben a,b	rPFS
ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen a: ITT-Population b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (43)		

#### 4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenauswertung Mortalität detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen

Tabelle 4-75: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Gesamtüberleben aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>							
Alle		83/525 (15,8%)	NA [NA; NA]	117/527 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,51; 0,89] p=0,0056	NA
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	28/289 (9,7%)	NA [NA; NA]	53/269 (19,7%)	NA [30,06; NA]	0,48 [0,30; 0,77] p=0,0021	0,0429
	Nein	55/236 (23,3%)	NA [NA; NA]	64/258 (24,8%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,63; 1,31] p=0,6135	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	37/318 (11,6%)	NA [NA; NA]	42/331 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,57; 1,39] p=0,6165	0,0416
	> 10	46/207 (22,2%)	NA [NA; NA]	75/196 (38,3%)	24,31 [22,93; NA]	0,49 [0,34; 0,72] p=0,0002	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)						

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Nur Knochenmetastasen zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0429. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,48 [0,30; 0,77] p=0,0021). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,63; 1,31] p=0,6135). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0416. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,57; 1,39] p=0,6165). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,34; 0,72] p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

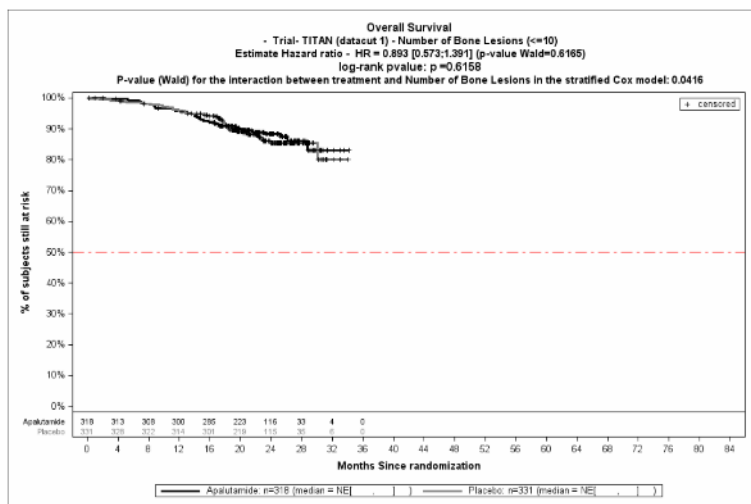


Abbildung 114: KM, OS – SG: Knochenläsionen ≤10

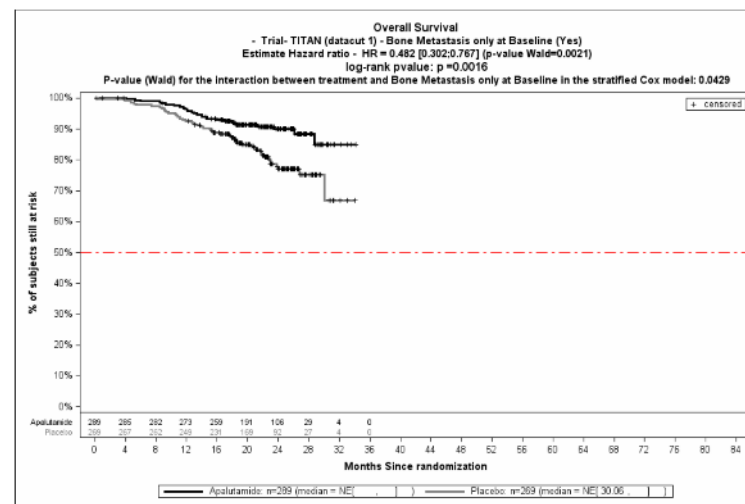


Abbildung 116: KM, OS – SG: Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja



Abbildung 115: KM, OS – SG: Knochenläsionen >10

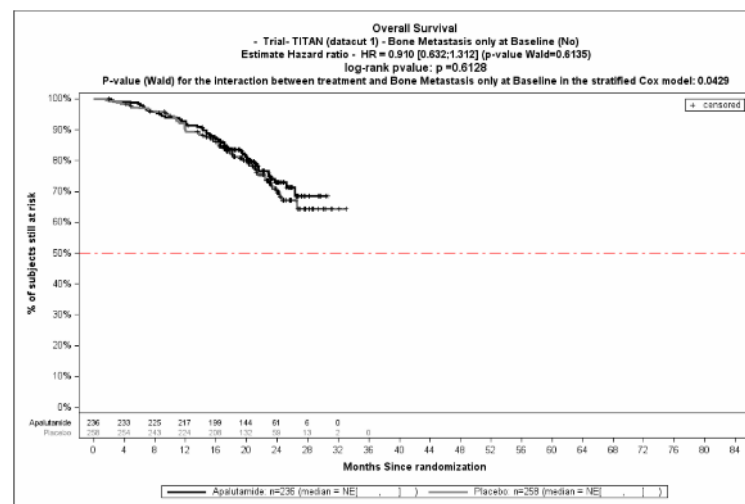


Abbildung 117: KM, OS – SG: Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-76: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für rPFS aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>rPFS</b>							
Alle		134/525 (25,5%)	NA [NA; NA]	231/527 (43,8%)	22,08 [18,46; 32,92]	0,48 [0,39; 0,60] p<0,0001	NA
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	49/289 (17,0%)	NA [NA; NA]	102/269 (37,9%)	32,92 [22,01; NA]	0,38 [0,27; 0,54] p<0,0001	0,0455
	Nein	85/236 (36,0%)	NA [23,72; NA]	129/258 (50,0%)	18,23 [14,75; 22,08]	0,61 [0,47; 0,81] p=0,0007	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, rPFS = radiographisches Progressions-freies Überleben a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *rPFS* in der Analyse der Subgruppe *Nur Knochenmetastasen zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0455. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,27; 0,54] p<0,0001). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,47; 0,81] p=0,0007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

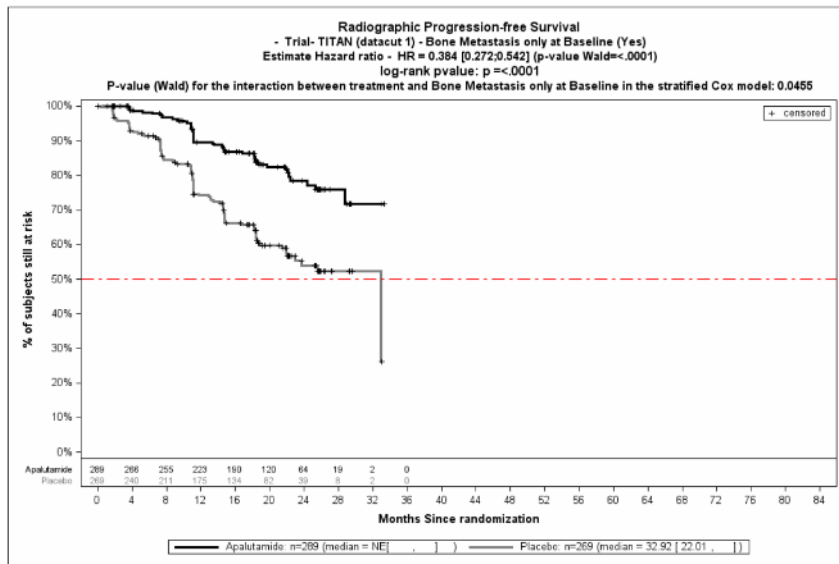


Abbildung 118: KM, radiographisches Progressionsfreies Überleben - SG: Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja

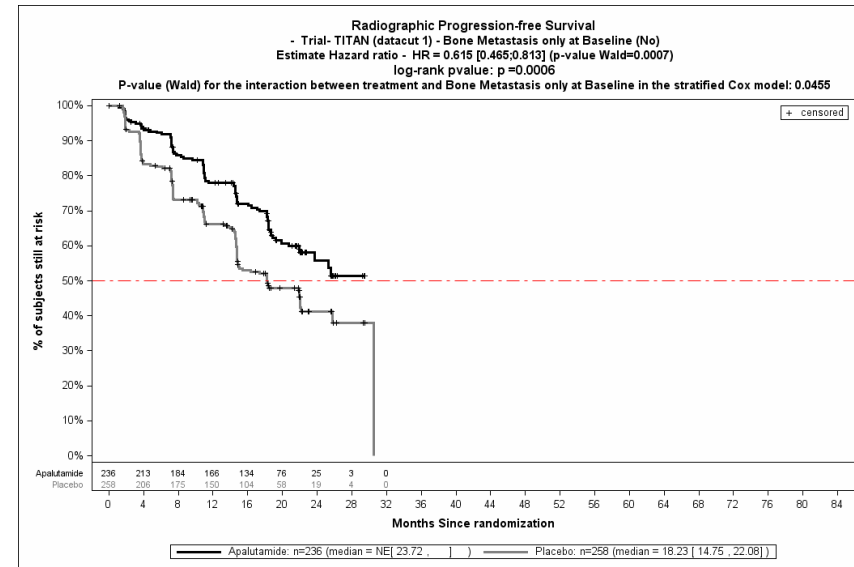


Abbildung 119: KM, radiographisches Progressionsfreies Überleben - SG: Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein



#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenauswertung Morbidität

##### 4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenauswertung Morbidität übergeordnet

Tabelle 4-77: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und den Endpunkten Zeit bis zum chronischen Opioid Gebrauch, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Zweites progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression, Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis, Zeit bis zur PSA-Progression

Subgruppe	Zeit bis zum chronischen Opioid Gebrauch <sup>a,b</sup>	Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie <sup>a,b</sup>	Zweites Progressionsfreies Überleben <sup>a,b</sup>	Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression <sup>a,b</sup>	Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis <sup>a,b</sup>	Zeit bis zur PSA-Progression <sup>a,b</sup>
Alter	0,5965	0,9992	0,5066	0,9626	0,9093	0,5602
Ethnie	0,7350	0,9807	0,4737	0,9288	0,9647	0,3563
Region	0,6326	0,8181	0,6899	0,1405	0,1393	0,6746
Baseline ECOG Performance Status	0,7426	0,7535	0,3983	0,7504	0,3863	0,8537
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,8742	0,0831	0,1603	0,2481	0,8704	0,6449
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,9691	<b>0,0408</b>	<b>0,0120</b>	0,2207	0,0722	<b>0,0461</b>
Anzahl an Knochenläsionen	0,4834	0,3527	0,1054	0,3793	0,6684	<b>0,0118</b>
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,6911	0,4265	0,3939	0,8763	0,6487	0,2801
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	<b>0,0481</b>	0,1655	0,9302	0,4078	0,9886	<b>0,0231</b>
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,1186	0,1319	0,7905	0,9987	0,9238	0,0508

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Zeit bis zum chronischen Opioid Gebrauch <sup>a,b</sup>	Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie <sup>a,b</sup>	Zweites Progressionsfreies Überleben <sup>a,b</sup>	Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression <sup>a,b</sup>	Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis <sup>a,b</sup>	Zeit bis zur PSA Progression <sup>a,b</sup>
Gleason Score bei Diagnose	0,2908	0,0605	0,4927	0,4098	0,6526	0,9231
Docetaxel Vorbehandlung	0,0553	0,5365	0,2036	0,7842	0,2556	0,1075
mHSPC	0,2972	<b>0,0474</b>	0,7995	0,9729	0,5768	<b>0,0008</b>
Lokalisierte Therapie	0,8108	0,9772	0,3084	0,6546	0,3341	0,1577

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, EQ-5D VAS = EuroQol-5D Visuelle Analogskala, LDH=Laktatdehydrogenase, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PSA=Prostata-spezifisches Antigen

a: ITT-Population

b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Tabelle 4-78: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt EQ-5D VAS

Subgruppe	EQ-5D VAS - MCID 7 <sup>a,b</sup>		EQ-5D VAS - MCID 10 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Alter	0,4124	0,8297	0,4171	0,7748
Ethnie	0,2219	0,9399	0,1448	0,8783
Region	0,7557	0,2443	0,3897	0,5533
Baseline ECOG Performance Status	0,1398	0,8146	0,1258	0,4622
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,8233	0,9792	0,9998	0,4224
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,5542	0,0535	0,9542	0,0669

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	EQ-5D VAS - MCID 7 <sup>a,b</sup>		EQ-5D VAS - MCID 10 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Anzahl an Knochenläsionen	<b>0,0018</b>	0,1731	<b>0,0033</b>	0,2602
Baseline PSA-Wert über dem Median	<b>0,0091</b>	0,0630	<b>0,0159</b>	<b>0,0326</b>
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,3914	0,5075	0,2590	0,1910
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	<b>0,0001</b>	0,0866	<b>0,0001</b>	0,0974
Gleason Score bei Diagnose	0,4610	0,1729	0,1503	0,0500
Docetaxel Vorbehandlung	0,7541	0,8736	0,9282	0,5122
mHSPC	<b>0,0233</b>	0,3144	0,0601	0,0679
Lokalisierte Therapie	0,9223	0,6601	0,4096	0,9054

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, EQ-5D VAS = EuroQol-5D Visuelle Analogskala, LDH=Laktatdehydrogenase, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PSA=Prostata-spezifisches Antigen

a: ITT-Population

b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Tabelle 4-79: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Schmerzen gemäß BPI (Stärkster Schmerz; Item 3)

Subgruppe	Stärkster Schmerz - MCID 1 <sup>a,b</sup>		Stärkster Schmerz - MCID 2 <sup>a,b</sup>		Stärkster Schmerz - MCID 3 <sup>a,b</sup>		Stärkster Schmerz - MCID 4 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Alter	0,5615	0,8650	0,6968	0,9029	0,3165	0,4639	0,6551	0,9307
Ethnie	0,1260	0,8169	0,7328	0,9803	0,3960	0,7427	0,5947	0,5373

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Stärkster Schmerz - MCID 1 <sup>a,b</sup>		Stärkster Schmerz - MCID 2 <sup>a,b</sup>		Stärkster Schmerz - MCID 3 <sup>a,b</sup>		Stärkster Schmerz - MCID 4 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Region	<b>0,0075</b>	0,4393	0,2471	0,1915	0,1199	0,7260	<b>0,0340</b>	0,6888
Baseline ECOG Performance Status	<b>0,0009</b>	0,3981	0,0568	0,5663	<b>0,0346</b>	0,3695	0,4330	0,4548
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,4424	0,7471	0,3349	0,7384	0,4505	0,2966	0,9831	0,4885
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,4563	0,8255	0,9741	0,8923	0,6033	0,3365	0,2195	0,1456
Anzahl an Knochenläsionen	<b>0,0028</b>	0,2269	<b>0,0315</b>	0,6562	0,3094	0,6323	<b>0,0366</b>	0,5334
Baseline PSA-Wert über dem Median	<b>0,0045</b>	0,1401	0,2067	0,2357	0,7616	0,7273	0,6683	0,9753
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,8785	0,8793	0,4993	0,8548	0,6457	0,9624	0,2110	0,7101
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,7021	<b>0,0257</b>	0,6313	0,4269	0,5195	0,9236	0,1737	0,7208
Gleason Score bei Diagnose	0,4298	0,3645	0,4408	0,6493	0,6398	0,7423	0,9932	0,9649
Docetaxel Vorbehandlung	0,9893	0,1133	0,7351	0,6028	0,7274	0,8203	0,4692	0,6887
mHSPC	<b>0,0072</b>	0,5755	0,0972	0,4658	0,0579	0,3137	<b>0,0132</b>	0,7975
Lokalisierte Therapie	0,2395	0,8132	0,3469	0,2054	0,8497	0,4135	0,8725	0,2892

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Stärkster Schmerz - MCID 1 <sup>a,b</sup>		Stärkster Schmerz - MCID 2 <sup>a,b</sup>		Stärkster Schmerz - MCID 3 <sup>a,b</sup>		Stärkster Schmerz - MCID 4 <sup>a,b</sup>	
Subgruppe	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
<p>ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PSA=Prostata-spezifisches Antigen</p> <p>a: ITT-Population</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (<math>\leq 7</math> Monate vs. <math>&gt; 7</math> Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-80: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Schmerzen gemäß BPI (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6)

Subgruppe	Durchschnittlicher Schmerz - MCID 1 <sup>a,b</sup>		Durchschnittlicher Schmerz - MCID 2 <sup>a,b</sup>		Durchschnittlicher Schmerz - MCID 3 <sup>a,b</sup>		Durchschnittlicher Schmerz - MCID 4 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Alter	0,9671	0,8583	0,4229	0,6288	0,3678	0,7874	0,6183	0,5395
Ethnie	0,2172	0,7871	0,2840	0,6436	0,6907	0,4356	0,6954	0,4114
Region	0,2566	0,4228	0,3294	0,9390	0,2455	0,6438	0,2034	0,8883
Baseline ECOG Performance Status	<b>0,0203</b>	0,2687	<b>0,0335</b>	0,6498	0,4935	0,4756	0,7075	0,1482
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,6678	0,8982	0,5014	0,7277	0,1687	0,5744	0,9913	0,6280
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,5033	0,9396	0,3994	0,6484	0,1751	0,2780	0,2801	0,1911
Anzahl an Knochenläsionen	0,1083	0,1190	<b>0,0267</b>	0,5091	<b>0,0220</b>	0,5338	<b>0,0274</b>	0,7235
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,1154	0,2621	0,2207	0,6419	0,8685	0,1597	0,5598	0,3471
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,5083	0,7774	0,5070	0,5097	0,5569	0,5205	0,3414	0,4681
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,3014	0,1677	0,0550	0,6541	0,4744	0,6819	0,1532	0,3775
Gleason Score bei Diagnose	0,7653	0,4844	0,9549	0,9366	0,8747	0,5588	0,9941	0,4884

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Durchschnittlicher Schmerz - MCID 1 <sup>a,b</sup>		Durchschnittlicher Schmerz - MCID 2 <sup>a,b</sup>		Durchschnittlicher Schmerz - MCID 3 <sup>a,b</sup>		Durchschnittlicher Schmerz – MCID 4 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Docetaxel Vorbehandlung	0,9667	0,3895	0,8373	0,4053	0,4042	0,7299	0,5031	0,6770
mHSPC	<b>0,0338</b>	0,3829	<b>0,0382</b>	0,5617	0,0595	0,8947	<b>0,0467</b>	0,2290
Lokalisierte Therapie	0,9871	0,8897	0,4579	0,6631	0,3039	0,4109	0,9701	0,8063

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PSA=Prostata-spezifisches Antigen

a: ITT-Population

b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Schmerzen gemäß BPI (Schmerzbeeinträchtigung; Item 9a-9g)

Subgruppe	Schmerzbeeinträchtigung MCID 1 <sup>a,b</sup>		Schmerzbeeinträchtigung MCID 2 <sup>a,b</sup>		Schmerzbeeinträchtigung MCID 3 <sup>a,b</sup>		Schmerzbeeinträchtigung MCID 4 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Alter	0,9915	0,5944	0,8746	0,7610	0,7760	0,7521	0,7199	0,8902
Ethnie	0,2487	0,9638	0,0960	0,6683	0,6338	0,8782	0,9017	0,3070
Region	0,1395	0,3781	0,2298	0,8164	0,3176	0,7670	0,0654	0,5694
Baseline ECOG Performance Status	0,1685	0,3825	<b>0,0287</b>	0,9269	0,6779	0,5241	0,4586	0,0837
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,7023	0,9375	0,6199	0,8457	0,6423	0,5272	0,9238	0,7350
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,5052	0,5436	0,2054	0,2987	0,8463	0,4647	0,5878	0,3152
Anzahl an Knochenläsionen	0,1305	0,1914	<b>0,0102</b>	0,4785	0,0774	0,5077	0,1971	0,5053
Baseline PSA- Wert über dem Median	<b>0,0131</b>	0,6492	0,3140	0,9899	0,9832	0,6854	0,4842	0,3776
Baseline LDH- Wert über dem Normalwert	0,4182	0,7624	0,8638	0,0783	0,8036	0,3494	0,3881	0,2672
Baseline ALP- Wert über dem Normalwert	0,2347	<b>0,0285</b>	0,0910	0,4121	0,2206	0,5982	0,1248	0,9195



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Schmerzbeeinträchtigung MCID 1 <sup>a,b</sup>		Schmerzbeeinträchtigung MCID 2 <sup>a,b</sup>		Schmerzbeeinträchtigung MCID 3 <sup>a,b</sup>		Schmerzbeeinträchtigung MCID 4 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Gleason Score bei Diagnose	0,9294	0,9328	0,9578	0,5011	0,6005	0,1947	0,7252	0,9376
Docetaxel Vorbehandlung	0,9729	0,3546	0,2834	0,2179	0,4332	0,8698	0,2468	0,8214
mHSPC	0,0655	0,2020	0,0662	0,3383	0,0936	0,9278	0,0609	0,6640
Lokalisierte Therapie	0,7663	0,6924	0,4684	0,8348	0,9612	0,4269	0,8115	0,3645

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PSA=Prostata-spezifisches Antigen

a: ITT-Population

b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-82: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Fatigue gemäß BFI (Stärkste Fatigue; Item 3)

Subgruppe	Stärkste Fatigue – MCID 2 <sup>a,b</sup>		Stärkste Fatigue – MCID 3 <sup>a,b</sup>		Stärkste Fatigue – MCID 6 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Alter	0,3960	0,2325	0,3334	0,2336	0,5619	0,0933
Ethnie	0,2043	0,6075	0,1689	0,8786	0,9862	0,3112
Region	0,1668	0,1713	0,1326	0,1600	0,9830	0,8809
Baseline ECOG Performance Status	<b>0,0076</b>	0,2225	0,1659	0,0648	0,9905	0,8639
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,0510	0,4544	0,3089	0,4773	0,9920	0,9172
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,7799	0,7880	0,8439	0,8336	0,9943	0,8003
Anzahl an Knochenläsionen	<b>0,0058</b>	<b>0,0215</b>	0,1832	0,1200	0,3667	0,7995
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,1760	0,4313	0,1962	0,2519	0,3537	0,9170
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,3466	0,7085	<b>0,0359</b>	0,7750	0,9919	0,4447
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	<b>0,0421</b>	0,0916	0,1520	0,0530	0,7286	0,4329
Gleason Score bei Diagnose	<b>0,0461</b>	0,7123	0,2477	0,8066	0,1150	0,4790
Docetaxel Vorbehandlung	0,6833	0,4017	0,0600	0,0670	0,9934	0,9907
mHSPC	0,1217	0,2214	0,2087	0,5934	0,8896	0,8067
Lokalisierte Therapie	0,7483	0,7046	0,9574	0,9151	0,6865	0,7862

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Stärkste Fatigue – MCID 2 <sup>a,b</sup>		Stärkste Fatigue – MCID 3 <sup>a,b</sup>		Stärkste Fatigue – MCID 6 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
<p>ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PSA=Prostata-spezifisches Antigen</p> <p>a: ITT-Population</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (<math>\leq 7</math> Monate vs. <math>&gt; 7</math> Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-83: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und dem Endpunkt Fatigue gemäß BFI (Fatigue Beeinträchtigung; Item 4a-4f)

Subgruppe	Fatigue-Beeinträchtigung - MCID 1,5 <sup>a,b</sup>		Fatigue-Beeinträchtigung - MCID 3 <sup>a,b</sup>		Fatigue-Beeinträchtigung - MCID 6 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Alter	0,2148	0,3475	0,2543	0,2916	1,0000	0,0731
Ethnie	0,4784	0,4378	0,2513	0,9688	1,0000	0,2600
Region	0,5254	0,8587	0,4699	0,6139	0,9950	0,6592
Baseline ECOG Performance Status	0,3360	0,1613	0,6402	0,0543	0,9945	0,7282
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,4126	0,8140	0,9893	0,8541	1,0000	0,3596
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,1735	0,8649	0,7387	0,3516	1,0000	0,1305
Anzahl an Knochenläsionen	0,0994	<b>0,0468</b>	0,6665	0,6045	0,9962	0,6935
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,1396	0,8226	0,8637	0,7816	0,9945	0,2510
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,1766	0,7175	0,2446	0,5619	0,9950	0,4394
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,1187	0,1185	0,0762	0,9355	0,9955	0,7518
Gleason Score bei Diagnose	0,0753	0,4563	0,2805	0,5655	0,7884	0,3017
Docetaxel Vorbehandlung	0,1997	0,3239	0,2552	0,3543	0,9960	0,9906
mHSPC	0,1398	0,5757	0,3349	0,5333	0,9946	0,5919

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Fatigue-Beeinträchtigung - MCID 1,5 <sup>a,b</sup>		Fatigue-Beeinträchtigung - MCID 3 <sup>a,b</sup>		Fatigue-Beeinträchtigung - MCID 6 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Lokalisierte Therapie	0,8514	0,9283	0,9214	0,9049	0,9964	0,8884

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PSA=Prostata-spezifisches Antigen

a: ITT-Population

b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.2.2 Subgruppenauswertung Morbidität detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen**

Tabelle 4-84: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zum chronischen Opioid Gebrauch</b>							
Alle		52/525 (9,9%)	NA [NA; NA]	65/527 (12,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,54; 1,11] p=0,1647	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1678	0,0481
	Nein	38/443 (8,6%)	NA [NA; NA]	52/442 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,46; 1,06] p=0,0902	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, LDH=Laktatdehydrogenase, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* in der Analyse der Subgruppe *Baseline LDH-Wert über dem Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0481. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,00 [0,75; 5,33] p=0,1678). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,46; 1,06] p=0,0902). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

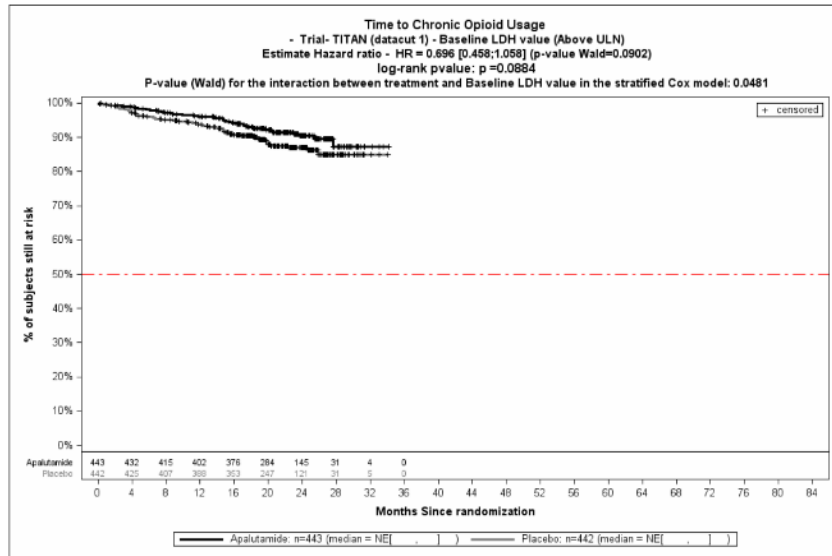


Abbildung 120: KM, Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch - SG: Baseline LDH-Wert über dem Normalwert

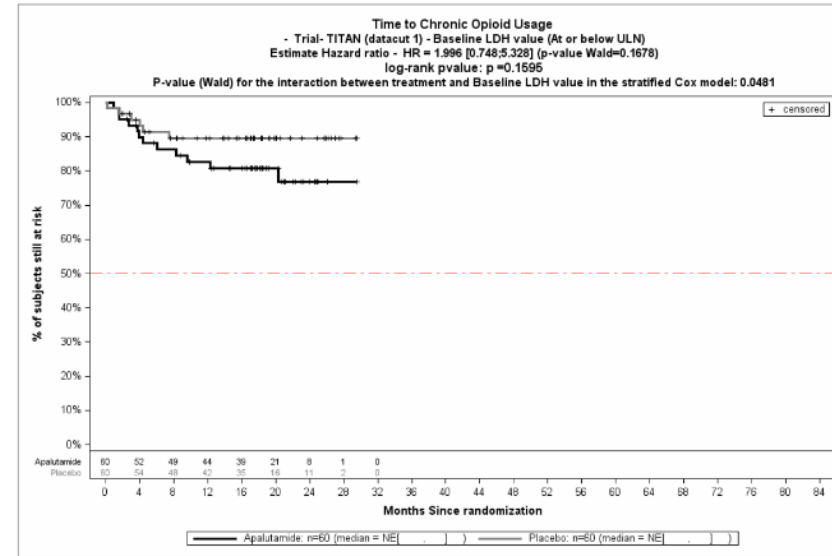


Abbildung 121: KM, Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch - SG: Baseline LDH-Wert unter oder gleich dem Normalwert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</b>							
Alle		44/525 (8,4%)	NA [NA; NA]	100/527 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,27; 0,56] p<0,0001	NA
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	14/289 (4,8%)	NA [NA; NA]	46/269 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,14; 0,46] p<0,0001	0,0408
	Nein	30/236 (12,7%)	NA [NA; NA]	54/258 (20,9%)	NA [29,04; NA]	0,55 [0,35; 0,87] p=0,0104	
mHSPC	Low Volume	5/200 (2,5%)	NA [NA; NA]	26/192 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,06; 0,43] p=0,0002	0,0474
	High Volume	39/325 (12,0%)	NA [NA; NA]	74/335 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,32; 0,70] p=0,0002	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* in der Analyse der Subgruppe *Nur Knochenmetastasen zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0408. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,25 [0,14; 0,46] p<0,0001). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,35; 0,87] p=0,0104). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* in der Analyse der Subgruppe *mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0474. In der Kategorie *Low Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,16 [0,06; 0,43] p=0,0002). In der Kategorie *High Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,32; 0,70] p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

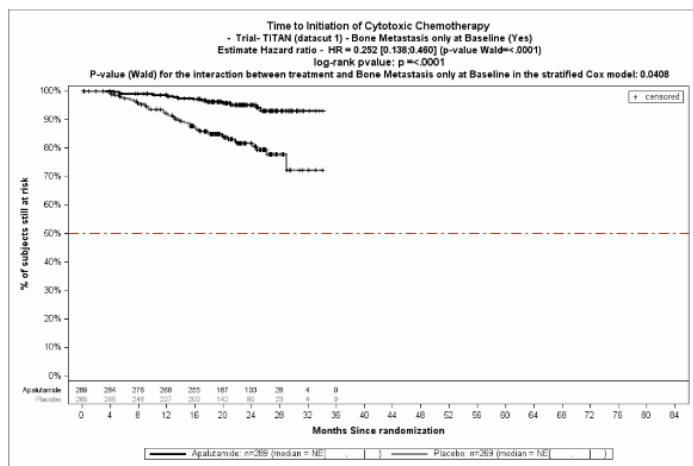


Abbildung 122: KM, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja

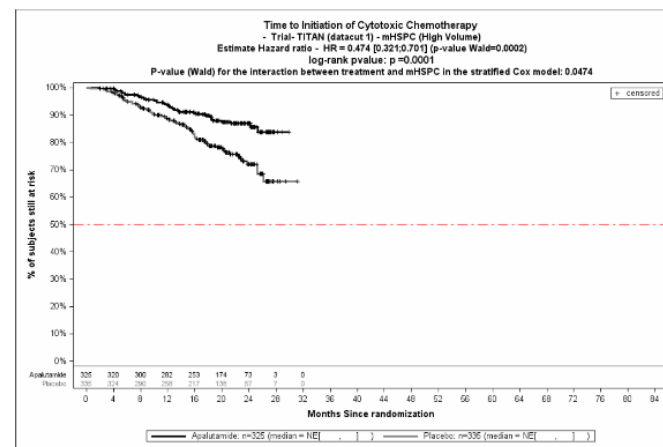


Abbildung 124: KM, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – SG: mHSPC High Volume

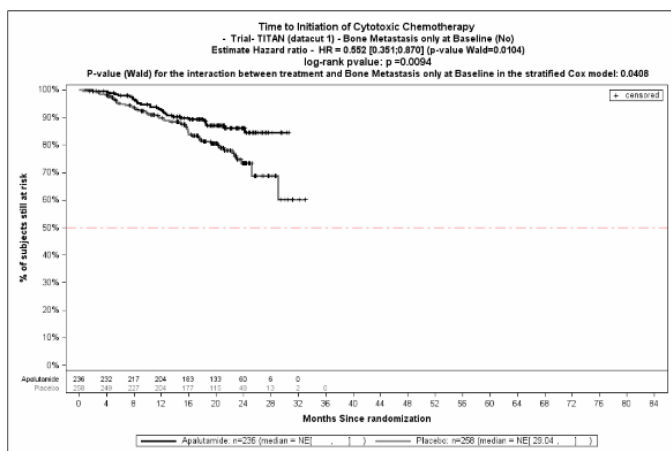


Abbildung 123: KM, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja

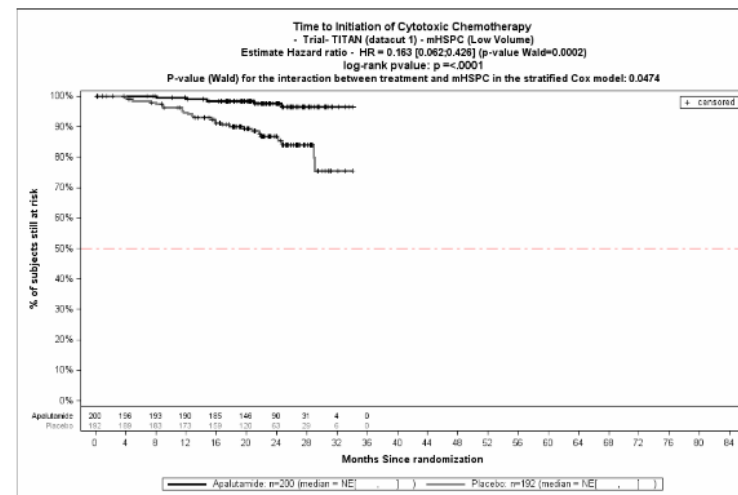


Abbildung 125: KM, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie – SG: mHSPC Low Volume

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für PFS2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zweites Progressionsfreies Überleben</b>							
Alle		88/525 (16,8%)	NA [NA; NA]	121/527 (23,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,50; 0,86] p=0,0028	NA
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	29/289 (10,0%)	NA [NA; NA]	56/269 (20,8%)	NA [30,06; NA]	0,45 [0,28; 0,70] p=0,0005	0,0120
	Nein	59/236 (25,0%)	NA [NA; NA]	65/258 (25,2%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6294	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zweites Progressionsfreies Überleben* in der Analyse der Subgruppe Nur Knochenmetastasen zur Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0120. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,28; 0,70] p=0,0005). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,64; 1,31] p=0,6294). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

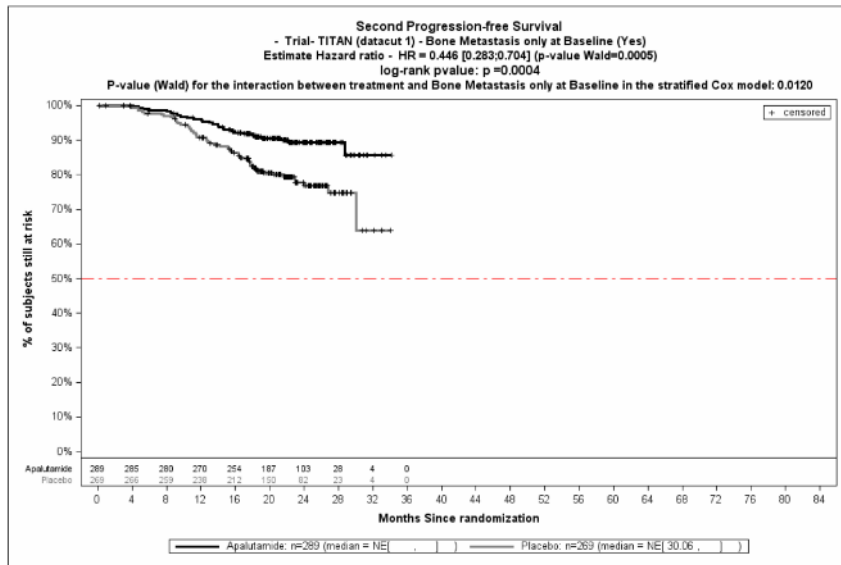


Abbildung 126: KM, Zweites Progressionsfreies Überleben – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja

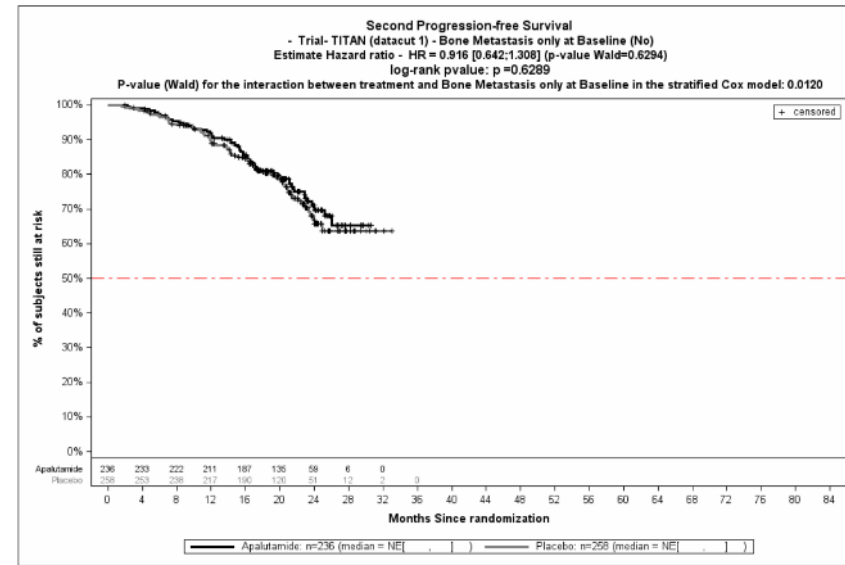


Abbildung 127: KM, Zweites Progressionsfreies Überleben – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-87: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Zeit bis zur PSA-Progression aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur PSA Progression</b>							
Alle		109/525 (20,8%)	NA [NA; NA]	302/527 (57,3%)	12,91 [10,19; 14,75]	0,26 [0,21; 0,32] p<0,0001	NA
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	42/289 (14,5%)	NA [NA; NA]	143/269 (53,2%)	16,59 [12,03; 18,56]	0,21 [0,15; 0,29] p<0,0001	0,0461
	Nein	67/236 (28,4%)	NA [NA; NA]	159/258 (61,6%)	10,15 [8,35; 13,01]	0,33 [0,24; 0,44] p<0,0001	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	33/318 (10,4%)	NA [NA; NA]	165/331 (49,8%)	18,43 [14,78; NA]	0,16 [0,11; 0,24] p<0,0001	0,0118
	> 10	76/207 (36,7%)	NA [20,27; NA]	137/196 (69,9%)	6,50 [5,58; 8,28]	0,31 [0,23; 0,41] p<0,0001	
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	21/60 (35,0%)	NA [12,91; NA]	30/60 (50,0%)	10,19 [5,55; NA]	0,51 [0,29; 0,91] p=0,0220	0,0231
	Nein	84/443 (19,0%)	NA [NA; NA]	259/442 (58,6%)	13,01 [10,19; 14,88]	0,23 [0,18; 0,30] p<0,0001	
mHSPC	Low Volume	14/200 (7,0%)	NA [NA; NA]	95/192 (49,5%)	18,46 [14,78; NA]	0,11 [0,06; 0,20] p<0,0001	0,0008
	High Volume	95/325 (29,2%)	NA [NA; NA]	207/335 (61,8%)	9,23 [7,46; 11,04]	0,33 [0,26; 0,42] p<0,0001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, LDH=Laktatdehydrogenase, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)						

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA Progression* in der Analyse der Subgruppe *Nur Knochenmetastasen zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0461. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,21 [0,15; 0,29]  $p < 0,0001$ ). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,24; 0,44]  $p < 0,0001$ ). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA Progression* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0118. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,16 [0,11; 0,24]  $p < 0,0001$ ). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,23; 0,41]  $p < 0,0001$ ). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA Progression* in der Analyse der Subgruppe *Baseline LDH-Wert* über dem Normalwert ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0231. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,29; 0,91]  $p = 0,0220$ ). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,18; 0,30]  $p < 0,0001$ ). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA Progression* in der Analyse der Subgruppe *mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0008. In der Kategorie *Low Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,11 [0,06; 0,20] p<0,0001). In der Kategorie *High Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,26; 0,42] p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

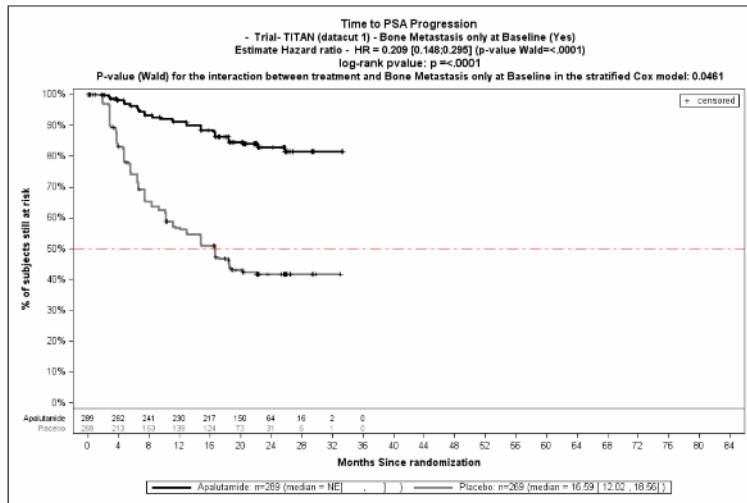


Abbildung 128: KM, Zeit bis zur PSA-Progression – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja

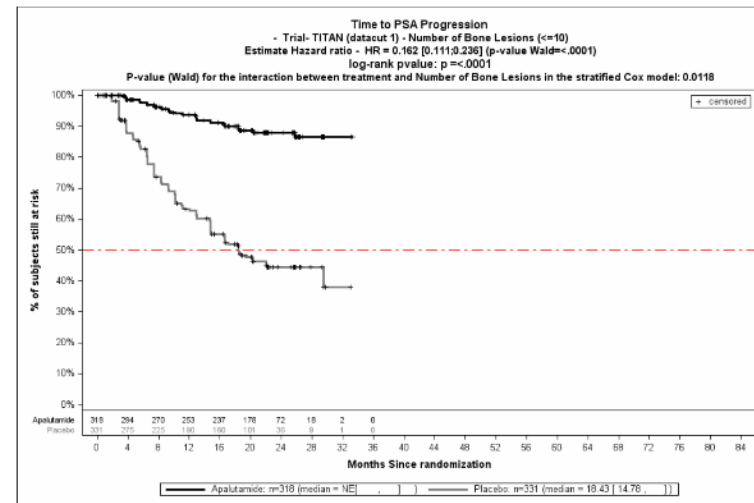


Abbildung 130: KM, PSA-Progression – SG Anzahl an Knochenläsionen ≤10

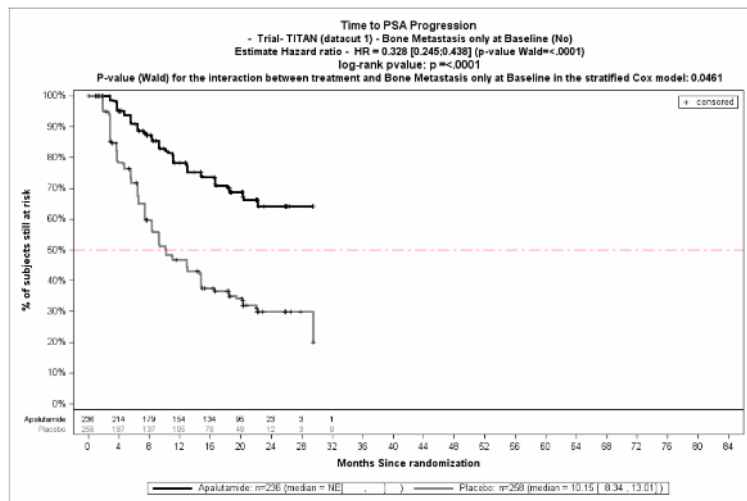


Abbildung 129: KM, PSA-Progression – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein

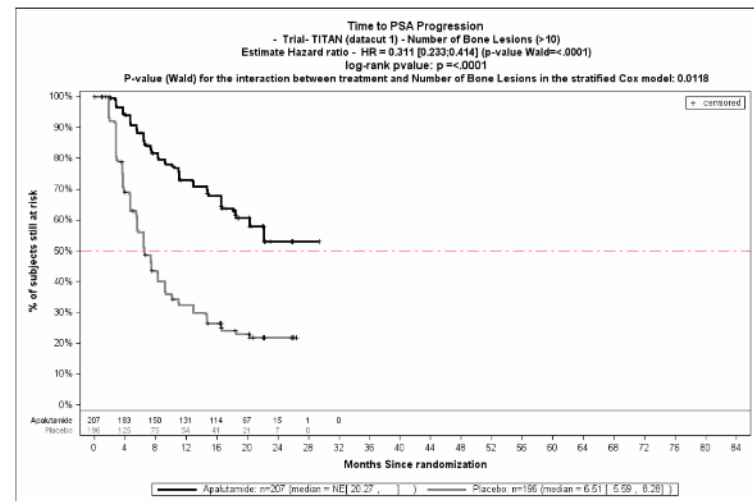


Abbildung 131: KM, PSA-Progression – SG Anzahl an Knochenläsionen >10



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

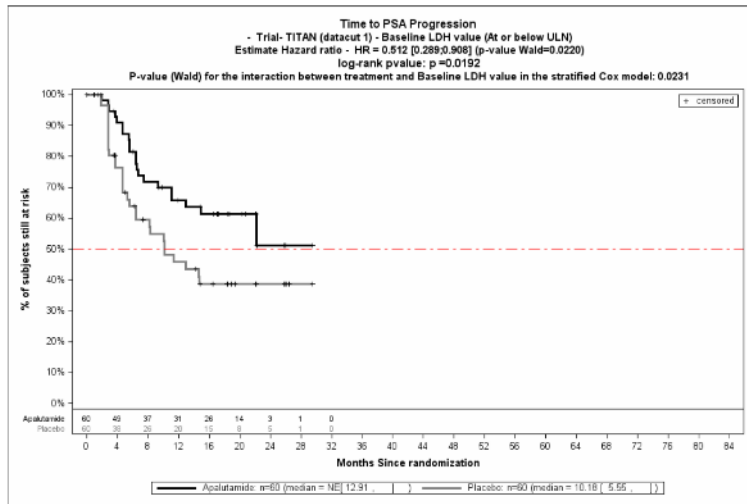


Abbildung 132: KM, PSA-Progression – SG Baseline LDH-Wert gleich oder unter dem Normalwert

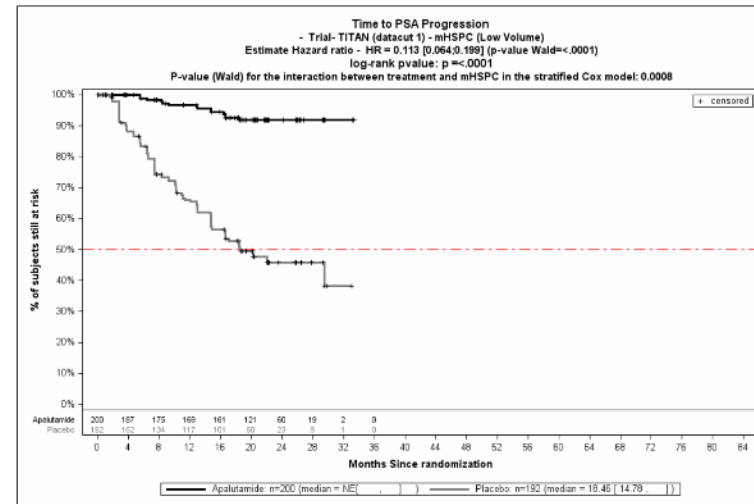


Abbildung 134: KM, PSA-Progression – mHSPC Low Volume

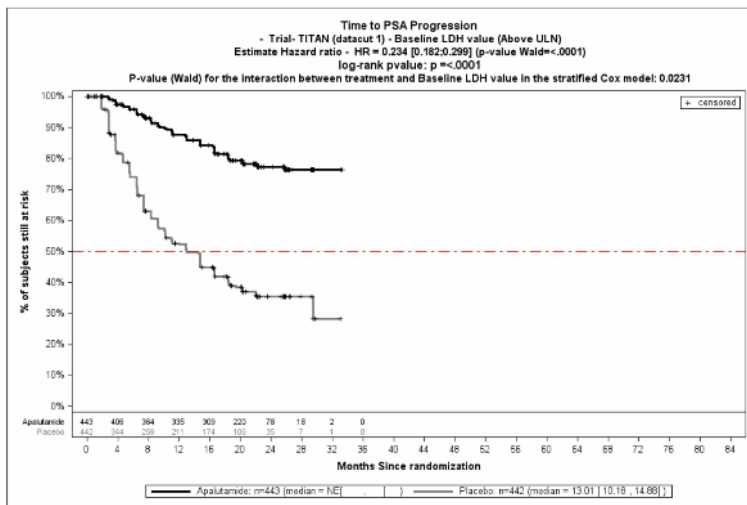


Abbildung 133: KM, PSA-Progression – SG Baseline LDH-Wert über dem Normalwert

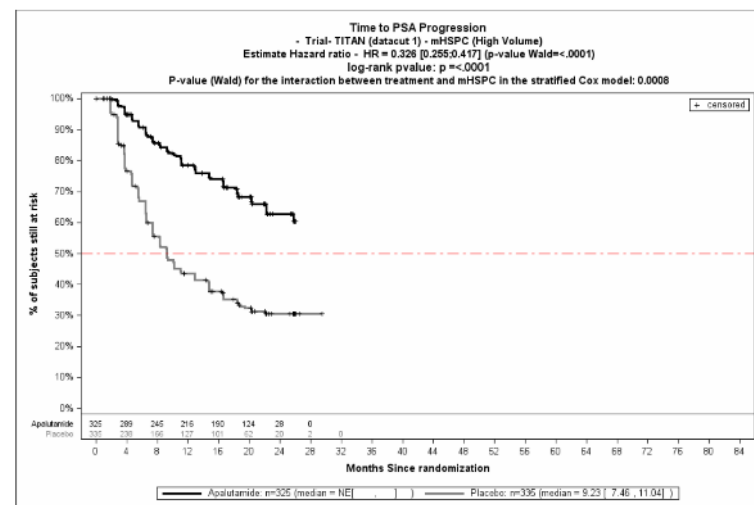


Abbildung 135: KM, PSA-Progression – mHSPC High Volume

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für EQ-5D VAS – MCID 7 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>EQ-5D VAS - MCID 7</b>							
Alle		229/525 (43,6%)	5,55 [3,71; 10,22]	220/527 (41,7%)	7,39 [4,63; 12,85]	1.08 [0.89; 1.31]; p=0.4372	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	132/318 (41,5%)	5,52 [2,79; 13,01]	112/331 (33,8%)	27,63 [9,27; NA]	1,39 [1,07; 1,81] p=0,0139	0,0018
	> 10	97/207 (46,9%)	7,39 [3,71; 10,22]	108/196 (55,1%)	3,71 [1,91; 4,63]	0,73 [0,55; 0,98] p=0,0343	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	122/285 (42,8%)	5,62 [3,65; 14,75]	115/241 (47,7%)	3,75 [1,94; 7,46]	0,83 [0,63; 1,09] p=0,1731	0,0091
	Nein	107/240 (44,6%)	5,55 [2,79; 11,07]	105/286 (36,7%)	12,95 [7,36; NA]	1,44 [1,08; 1,90] p=0,0120	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	72/177 (40,7%)	11,11 [4,63; NA]	99/180 (55,0%)	2,83 [1,87; 4,63]	0,64 [0,46; 0,88] p=0,0066	0,0001
	Nein	155/346 (44,8%)	3,78 [2,79; 7,43]	121/345 (35,1%)	14,75 [7,39; NA]	1,45 [1,13; 1,86] p=0,0030	
mHSPC	Low Volume	78/200 (39,0%)	5,62 [2,79; 16,59]	60/192 (31,3%)	27,63 [9,23; NA]	1,52 [1,07; 2,15] p=0,0194	0,0233
	High Volume	151/325 (46,5%)	4,67 [3,68; 11,04]	160/335 (47,8%)	4,63 [3,68; 7,42]	0,92 [0,73; 1,16] p=0,4699	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
ADT=Androgendeprivationstherapie, ALP=Alkalische Phosphatase, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)						

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - MCID 7 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0018. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [1,07; 1,81] p=0,0139). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,73 [0,55; 0,98] p=0,0343). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - MCID 7 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline PSA-Wert* über dem Median ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0091. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,63; 1,09] p=0,1731). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,44 [1,08; 1,90] p=0,0120). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - MCID 7 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ALP-Wert* über dem Normalwert ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0001. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,64 [0,46; 0,88] p=0,0066). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,45 [1,13; 1,86] p=0,0030). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - MCID 7 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0233. In der Kategorie *Low Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,52 [1,07; 2,15] p=0,0194). In der Kategorie *High Volume* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,73; 1,16] p=0,4699). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

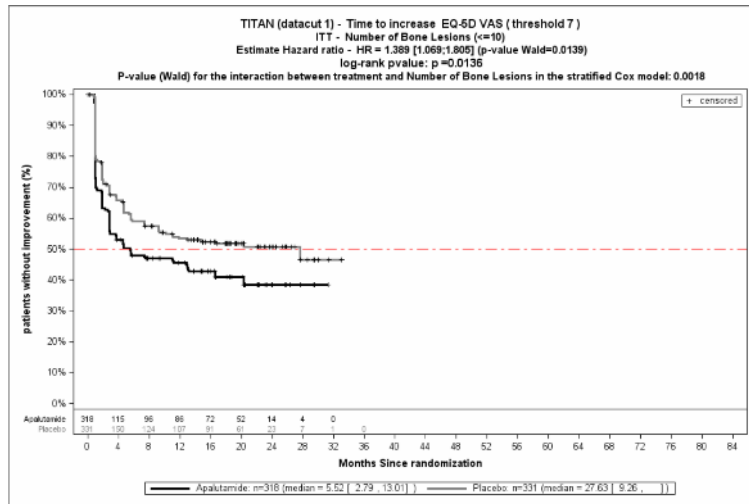


Abbildung 136: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG Anzahl an Knochenläsionen ≤10

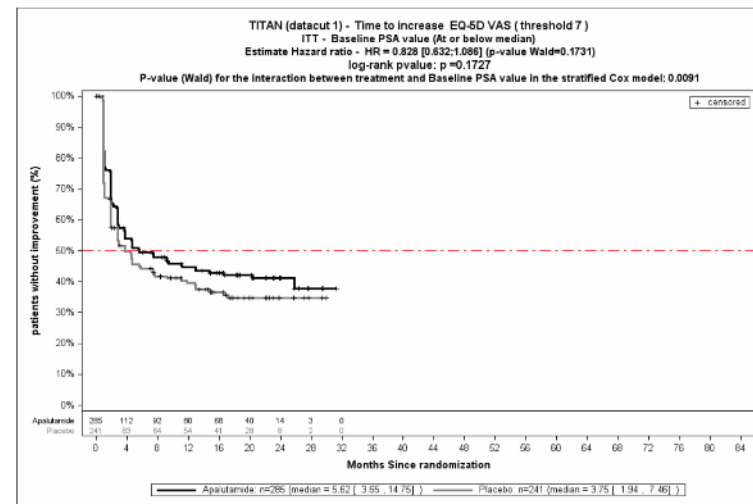


Abbildung 138: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG PSA-Wert gleich oder unter dem Median

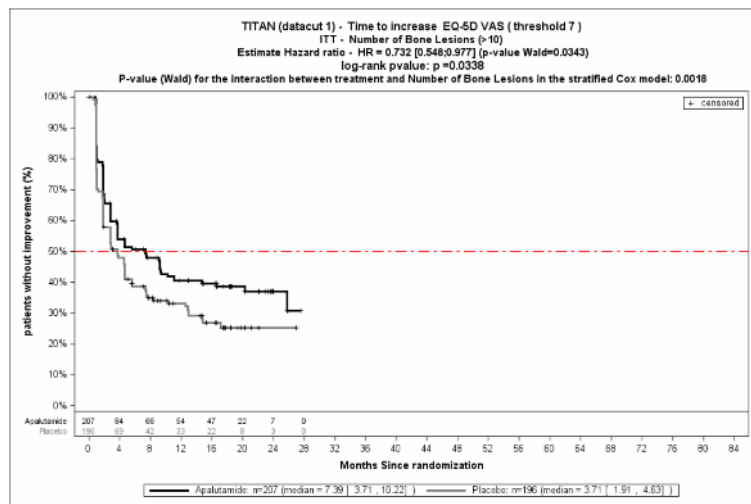


Abbildung 137: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG Anzahl an Knochenläsionen >10

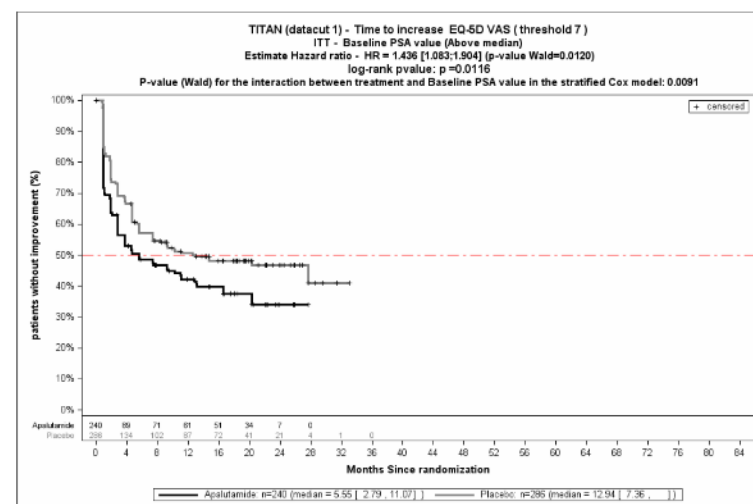


Abbildung 139: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG PSA-Wert über dem Median

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

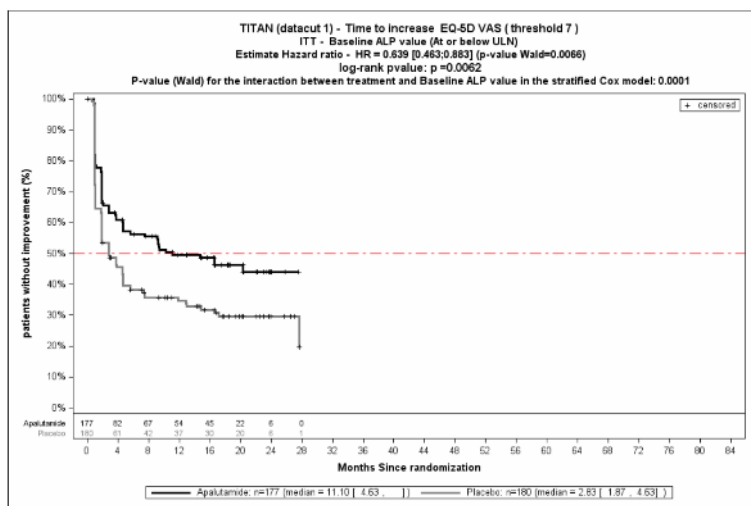


Abbildung 140: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG ALP-Wert gleich oder unter dem Normalwert

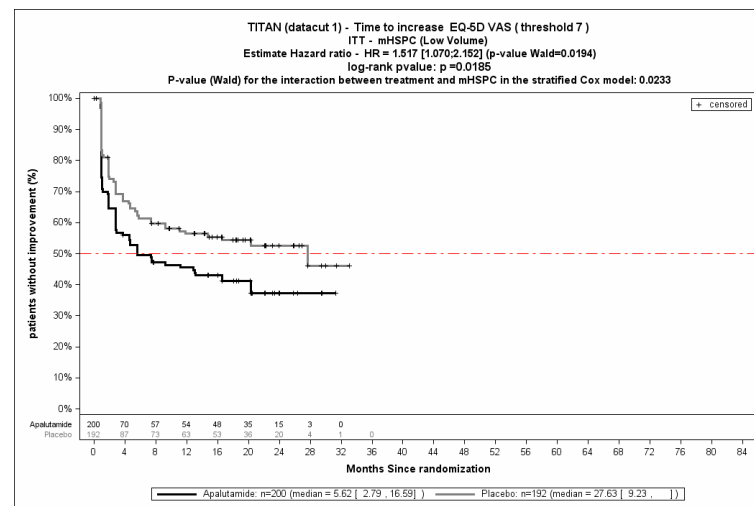


Abbildung 142: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume

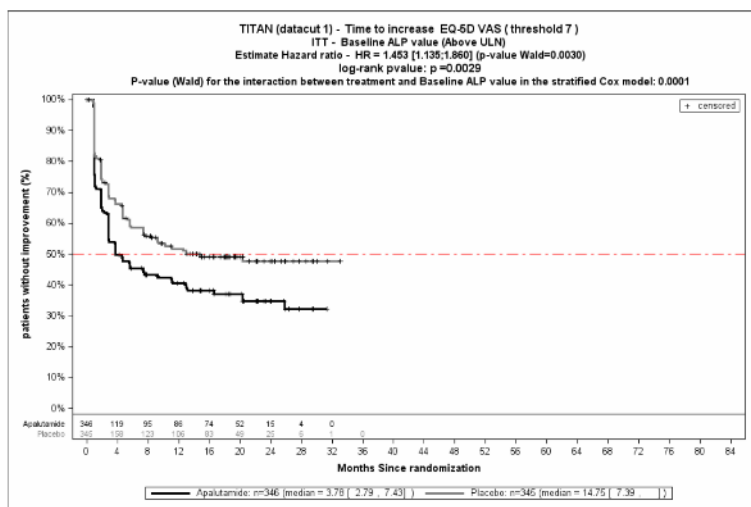


Abbildung 141: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG ALP-Wert über dem Normalwert

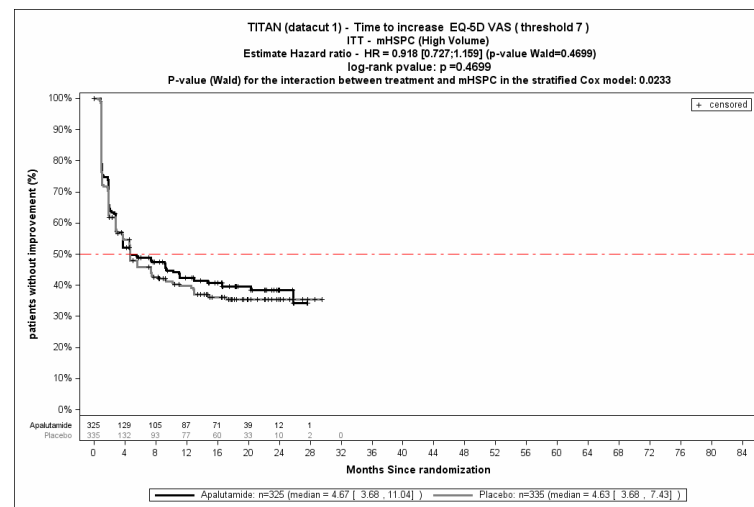


Abbildung 143: KM, EQ-5D VAS, MCID 7, Verbesserung – SG mHSPC High Volume

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für EQ-5D VAS – MCID 10 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>EQ-5D VAS - MCID 10</b>							
Alle		197/525 (37,5%)	14,75 [9,23; NA]	180/527 (34,2%)	NA [12,91; NA]	1,15 [0,93; 1,42] p=0,1869	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	113/318 (35,5%)	NA [NA; NA]	89/331 (26,9%)	14,78 [7,39; NA]	1,52 [1,14; 2,02] p=0,0044	0,0033
	> 10	84/207 (40,6%)	7,36 [3,71; 14,75]	91/196 (46,4%)	11,24 [5,58; NA]	0,80 [0,59; 1,09] p=0,1620	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	108/285 (37,9%)	9,23 [3,71; NA]	99/241 (41,1%)	12,91 [5,72; NA]	0,89 [0,67; 1,19] p=0,4307	0,0159
	Nein	89/240 (37,1%)	NA [22,11; NA]	81/286 (28,3%)	14,78 [7,39; NA]	1,54 [1,13; 2,11] p=0,0067	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	61/177 (34,5%)	7,36 [2,86; 12,91]	86/180 (47,8%)	22,14 [11,11; NA]	0,66 [0,47; 0,94] p=0,0192	0,0001
	Nein	134/346 (38,7%)	NA [NA; NA]	94/345 (27,2%)	12,88 [4,63; 22,11]	1,60 [1,22; 2,10] p=0,0007	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>EQ-5D VAS - MCID 10</b>							
Alle		220/525 (41,9%)	11,07 [5,52; 16,53]	238/527 (45,2%)	9,23 [5,55; 12,91]	0,93 [0,77; 1,12] p=0,4512	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	135/285 (47,4%)	4,63 [2,79; 9,23]	114/241 (47,3%)	8,97 [3,75; 14,75]	1,09 [0,84; 1,42] p=0,5055	0,0326
	Nein	85/240 (35,4%)	20,27 [12,91; NA]	124/286 (43,4%)	11,07 [4,67; 16,20]	0,71 [0,53; 0,94] p=0,0172	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
ADT=Androgendeprivationstherapie, ALP=Alkalische Phosphatase, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)						

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - MCID 10 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0033. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,52 [1,14; 2,02] p=0,0044). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,59; 1,09] p=0,1620). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - MCID 10 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline PSA-Wert über dem Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0159. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,67; 1,19] p=0,4307). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,54 [1,13; 2,11] p=0,0067). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - MCID 10 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ALP-Wert über dem Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0001. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,47; 0,94] p=0,0192). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,60 [1,22; 2,10] p=0,0007). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *EQ-5D VAS - MCID 10 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline PSA-Wert über dem Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0326. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,09 [0,84; 1,42] p=0,5055). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,53; 0,94] p=0,0172). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

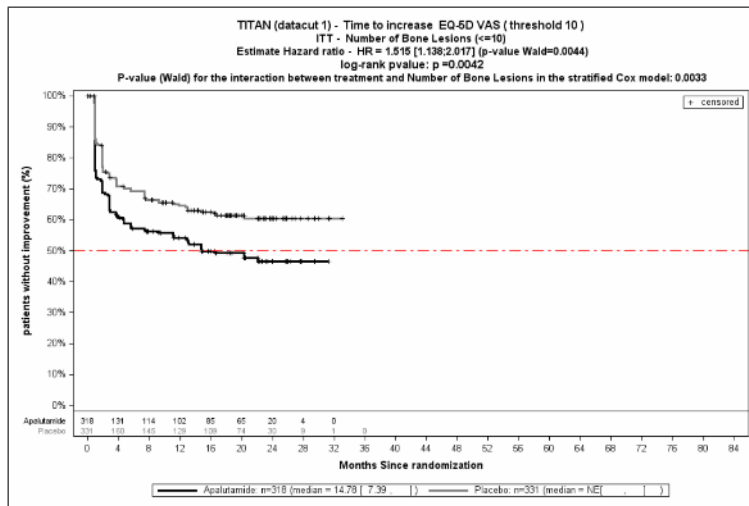


Abbildung 144: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG Anzahl an Knochenläsionen ≤10

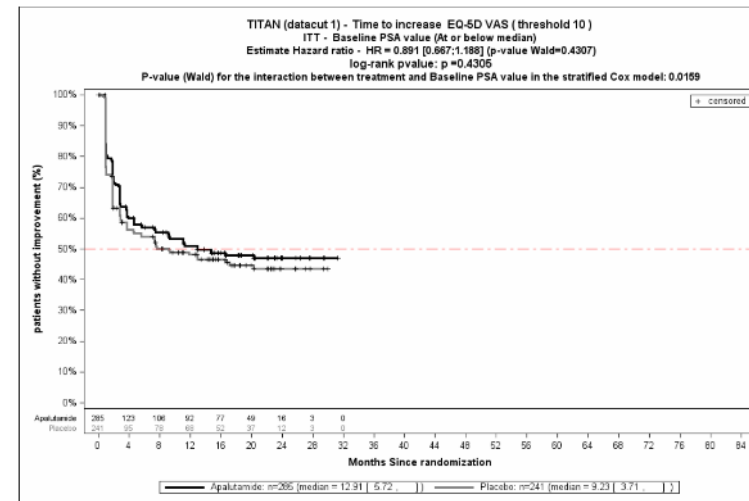


Abbildung 146: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG PSA-Wert gleich oder unter dem Median

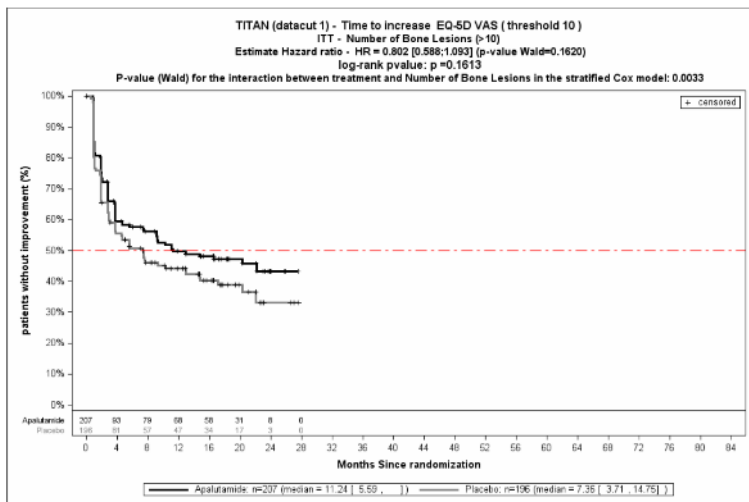


Abbildung 145: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG Anzahl an Knochenläsionen >10

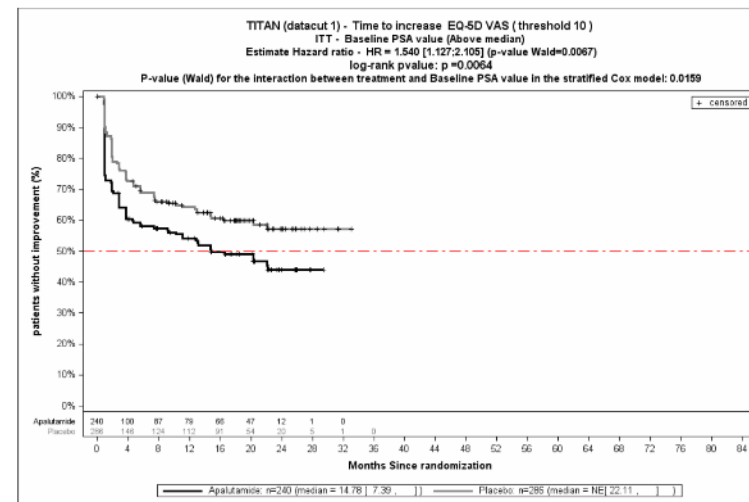


Abbildung 147: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG PSA-Wert über dem Median

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

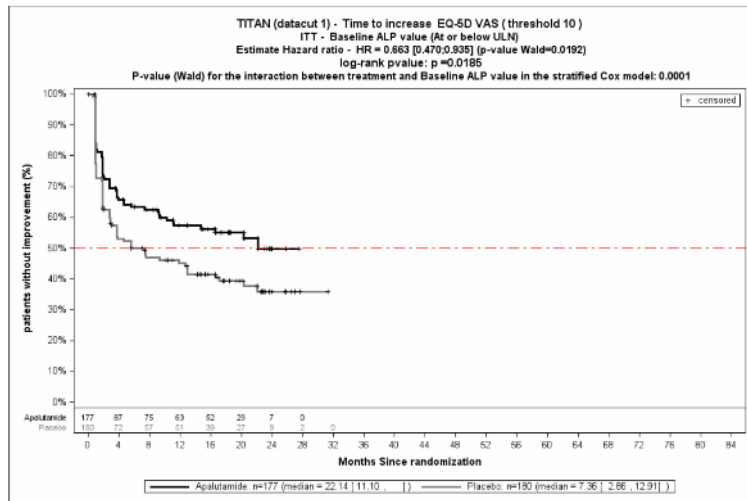


Abbildung 148: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG ALP-Wert unter oder gleich dem Normalwert

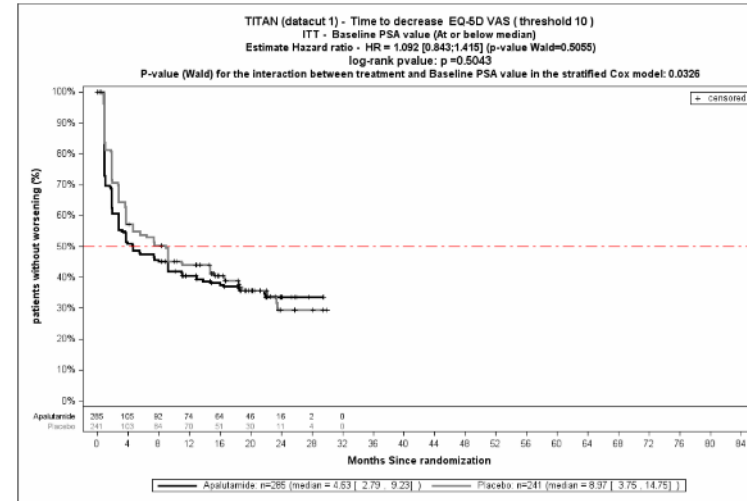


Abbildung 150: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verschlechterung – SG PSA-Wert unter oder gleich dem Median

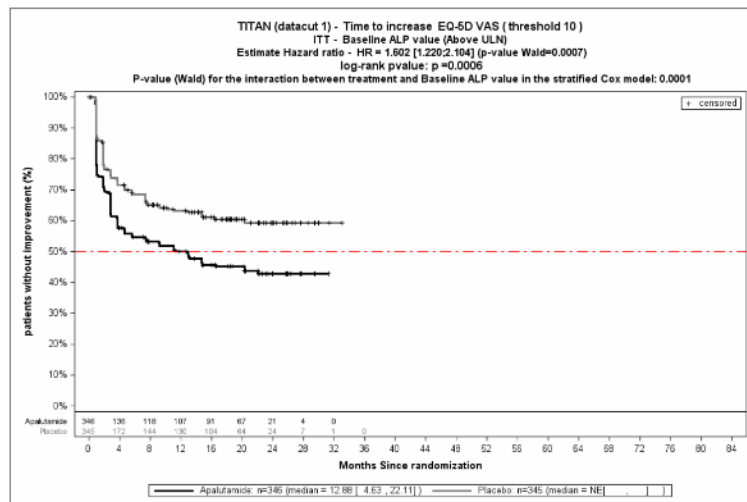


Abbildung 149: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verbesserung – SG ALP-Wert über dem Normalwert

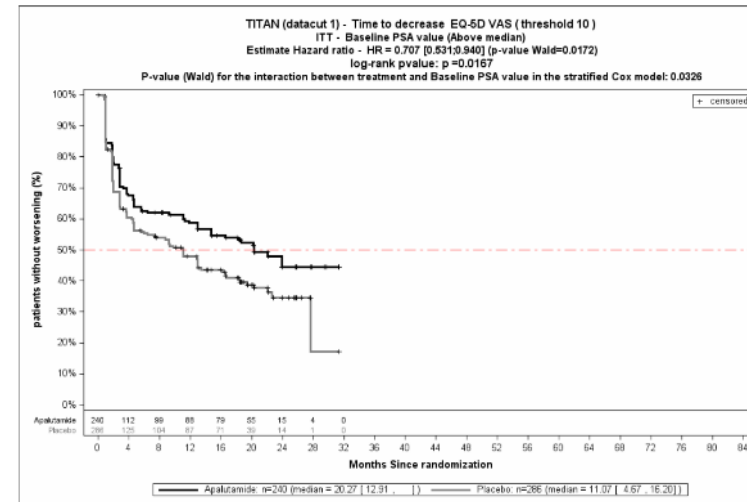


Abbildung 151: KM, EQ-5D VAS, MCID 10, Verschlechterung – SG PSA-Wert über dem Median

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-90: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Stärkster Schmerz; Item 3) – MCID 1 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Stärkster Schmerz - MCID 1</b>							
Alle		145/525 (27,6%)	NA [NA; NA]	130/527 (24,7%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,91; 1,46] p=0,2436	NA
Region	Europa/ Nordamerika	38/173 (22,0%)	NA [NA; NA]	52/173 (30,1%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,47; 1,09] p=0,1218	0,0075
	Rest der Welt	107/352 (30,4%)	NA [NA; NA]	78/354 (22,0%)	NA [NA; NA]	1,45 [1,08; 1,95] p=0,0128	
Baseline ECOG Performance Status	0	64/328 (19,5%)	NA [NA; NA]	86/348 (24,7%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,56; 1,08] p=0,1379	0,0009
	1	81/197 (41,1%)	NA [NA; NA]	44/178 (24,7%)	NA [11,07; NA]	1,86 [1,28; 2,72] p=0,0012	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	68/318 (21,4%)	NA [NA; NA]	86/331 (26,0%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,60; 1,14] p=0,2428	0,0028
	> 10	77/207 (37,2%)	NA [NA; NA]	44/196 (22,4%)	NA [NA; NA]	1,80 [1,23; 2,62] p=0,0024	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	92/285 (32,3%)	NA [NA; NA]	51/241 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,62 [1,15; 2,30] p=0,0064	0,0045
	Nein	53/240 (22,1%)	NA [NA; NA]	79/286 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,55; 1,11] p=0,1687	
mHSPC	Low Volume	35/200 (17,5%)	NA [NA; NA]	49/192 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,44; 1,05] p=0,0829	0,0072
	High Volume	110/325 (33,8%)	NA [NA; NA]	81/335 (24,2%)	NA [NA; NA]	1,46 [1,09; 1,95] p=0,0107	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Stärkster Schmerz - MCID 1</b>							
Alle		219/525 (41,7%)	NA [19,32; NA]	245/527 (46,5%)	19,05 [14,69; NA]	0,88 [0,73; 1,06] p=0,1692	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Nein	76/177 (42,9%)	NA [15,61; NA]	103/180 (57,2%)	11,99 [6,47; 14,95]	0,66 [0,49; 0,89] p=0,0066	0,0009
	ja	141/346 (40,8%)	NA [18,43; NA]	140/345 (40,6%)	NA [20,27; NA]	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8002	
ADT=Androgendeprivationstherapie, ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 1 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0075. In der Kategorie *Europa/ Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,47; 1,09] p=0,1218). In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,45 [1,08; 1,95] p=0,0128). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 1 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ECOG Performance Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0009. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,56; 1,08] p=0,1379). In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,86 [1,28; 2,72] p=0,0012). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 1 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0028. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,83 [0,60; 1,14] p=0,2428). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,80 [1,23; 2,62] p=0,0024). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 1 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline PSA-Wert über dem Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0045. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,62 [1,15; 2,30] p=0,0064). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,55; 1,11] p=0,1687). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 1 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0072. In der Kategorie *Low Volume* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,44; 1,05] p=0,0829). In der Kategorie *High Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [1,09; 1,95] p=0,0107). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 1 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ALP-Wert über dem Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0257. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,49; 0,89] p=0,0066). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,81; 1,31] p=0,8002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

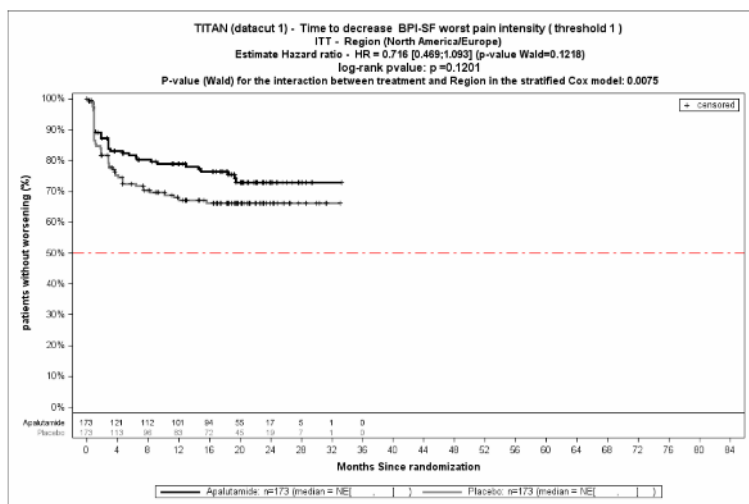


Abbildung 152: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Region Europa/Nordamerika

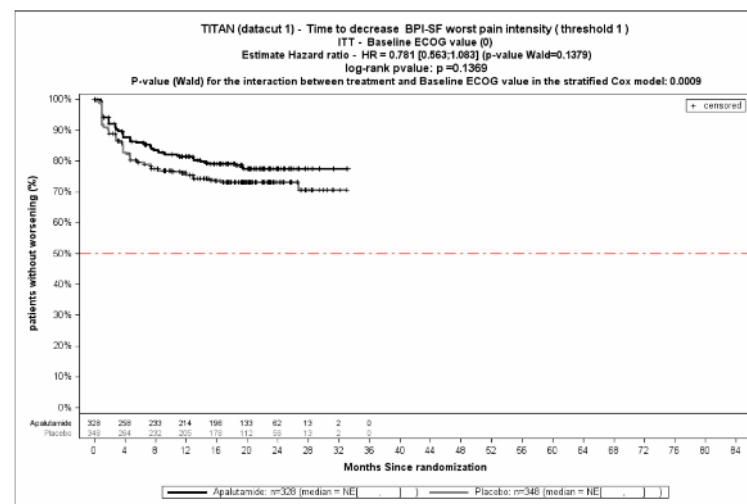


Abbildung 154: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Baseline ECOG Performance Status 0

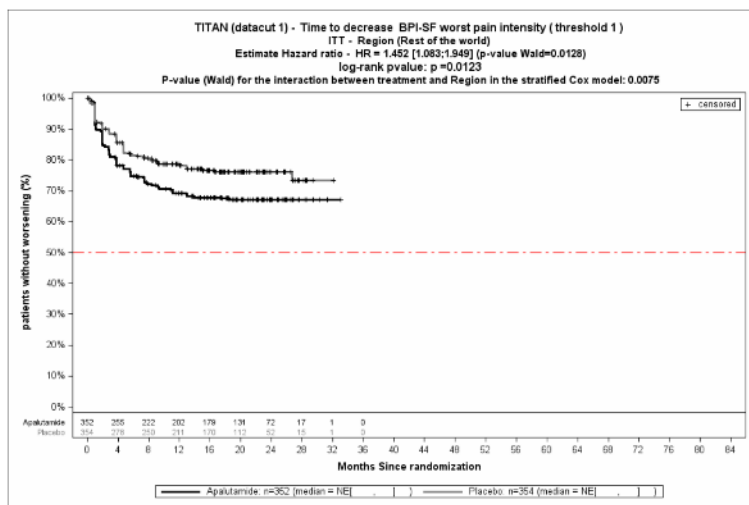


Abbildung 153: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Region Rest der Welt

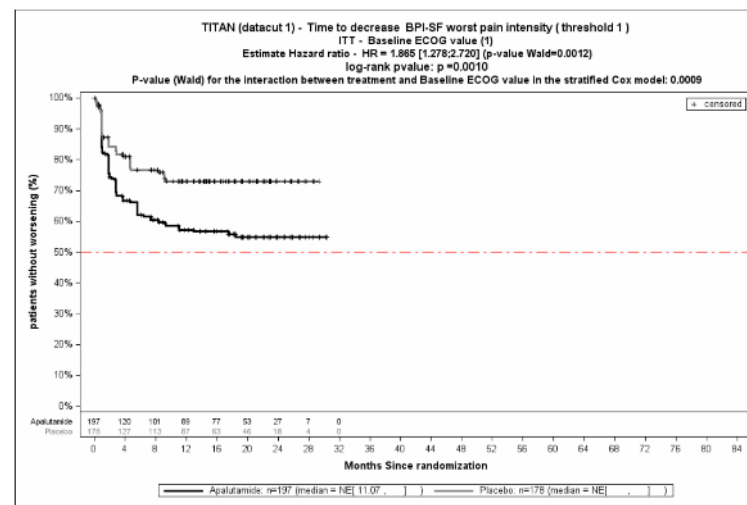


Abbildung 155: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Baseline ECOG Performance Status 1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

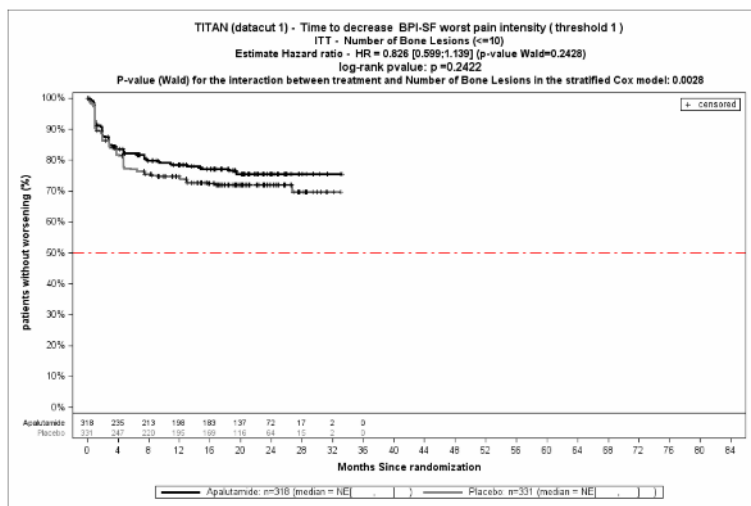


Abbildung 156: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Knochenläsionen ≤ 10

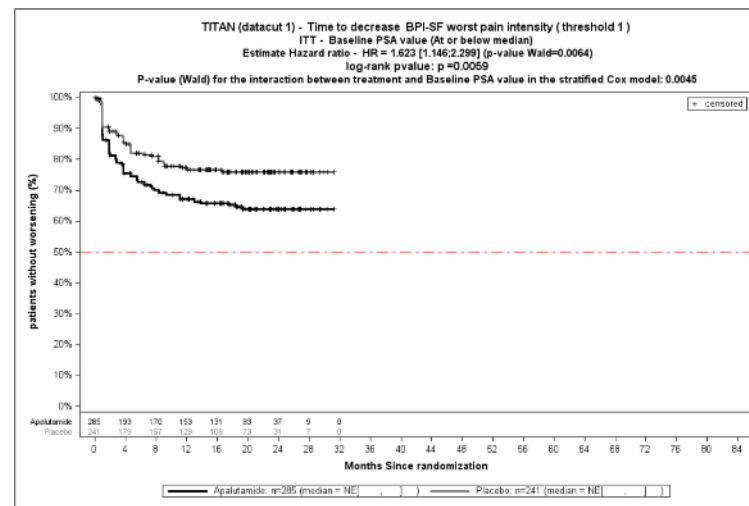


Abbildung 158: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Baseline PSA-Wert unter dem Median

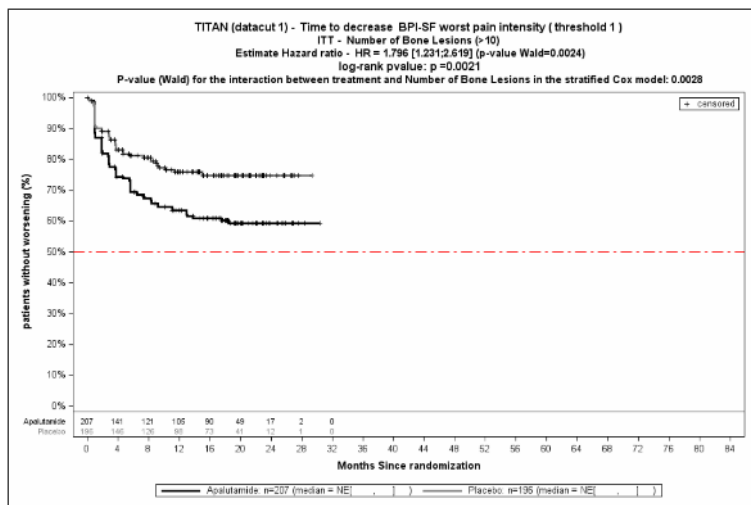


Abbildung 157: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Knochenläsionen > 10

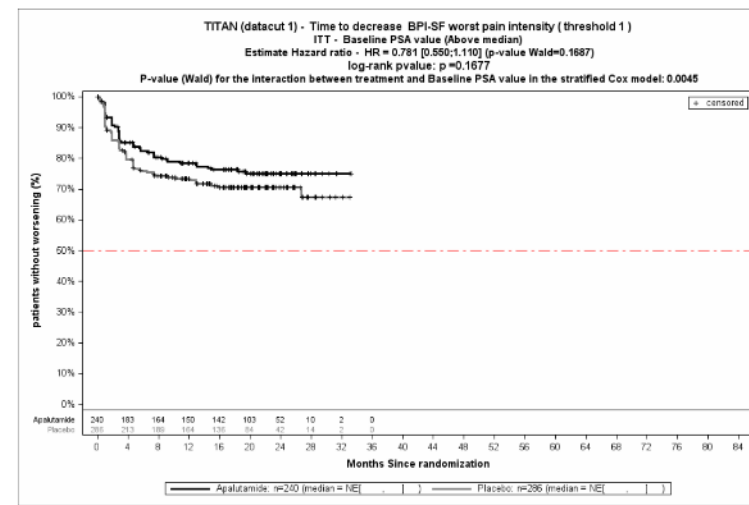


Abbildung 159: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: Baseline PSA-Wert über dem Median



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

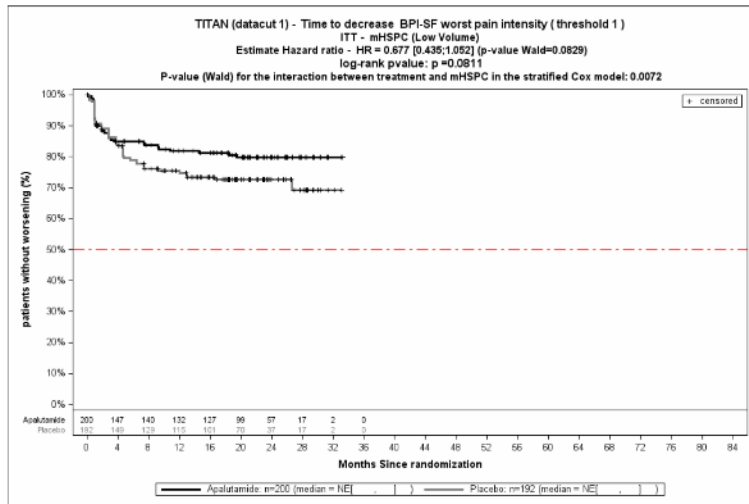


Abbildung 160: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: mHSPC Low Volume

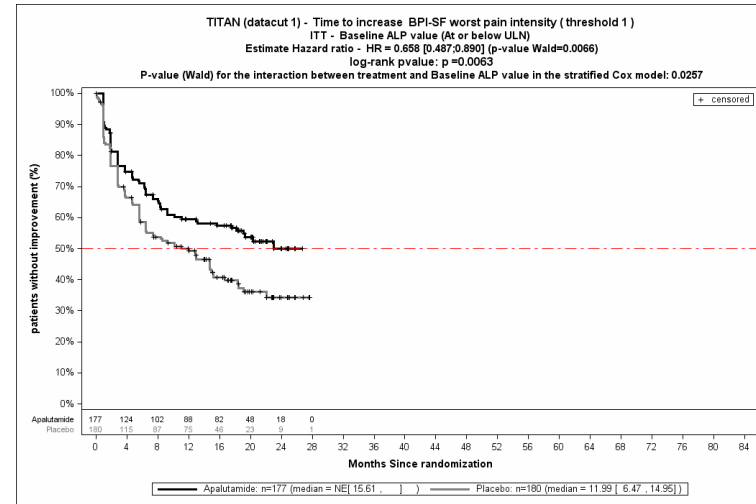


Abbildung 162: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verschlechterung – SG: Baseline ALP unter dem Normalwert

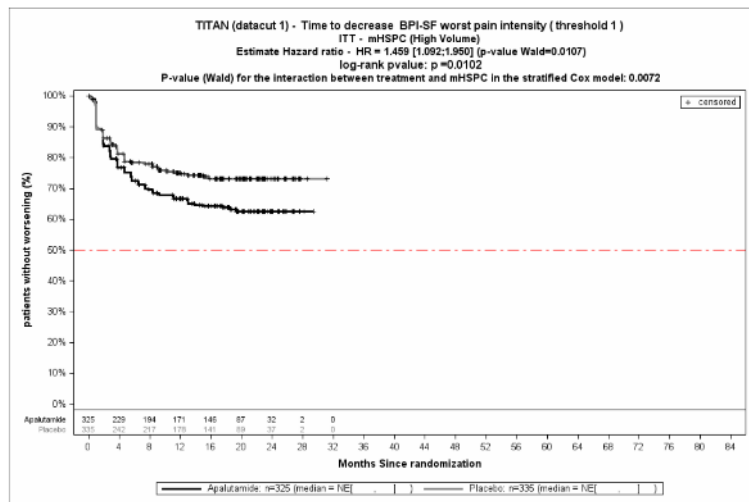


Abbildung 161: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG: mHSPC High Volume

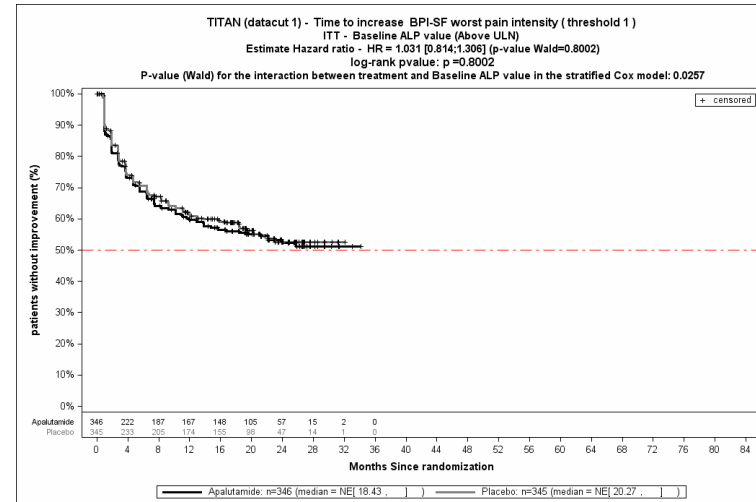


Abbildung 163: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verschlechterung – SG: Baseline ALP über dem Normalwert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Stärkster Schmerz; Item 3) – MCID 2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Stärkster Schmerz - MCID 2</b>							
Alle		89/525 (17,0%)	NA [NA; NA]	65/527 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,40 [1,01; 1,93] p=0,0412	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	40/318 (12,6%)	NA [NA; NA]	43/331 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,65; 1,53] p=0,9757	0,0315
	> 10	49/207 (23,7%)	NA [NA; NA]	22/196 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,23; 3,39] p=0,0060	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0315. In der Kategorie ≤ 10 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,65; 1,53] p=0,9757). In der Kategorie > 10 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,04 [1,23; 3,39] p=0,0060). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

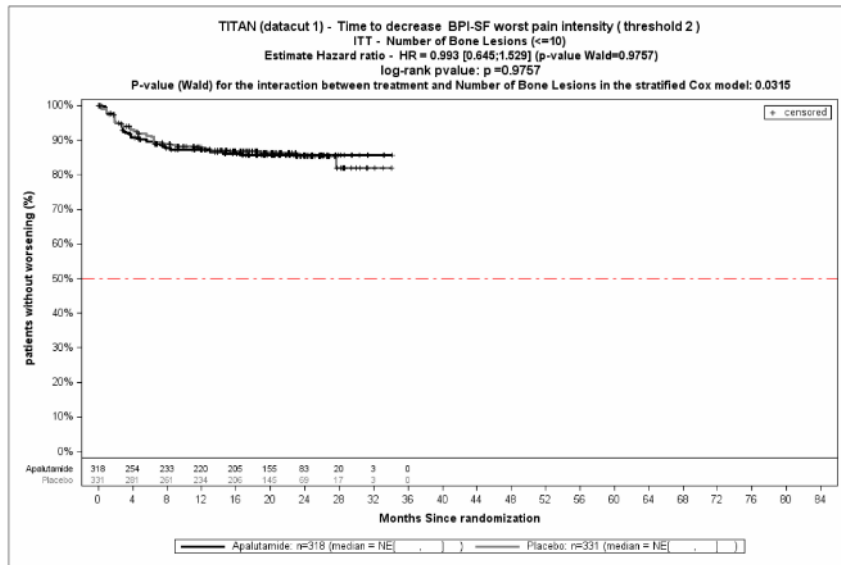


Abbildung 164: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG: Knochenläsionen ≤ 10

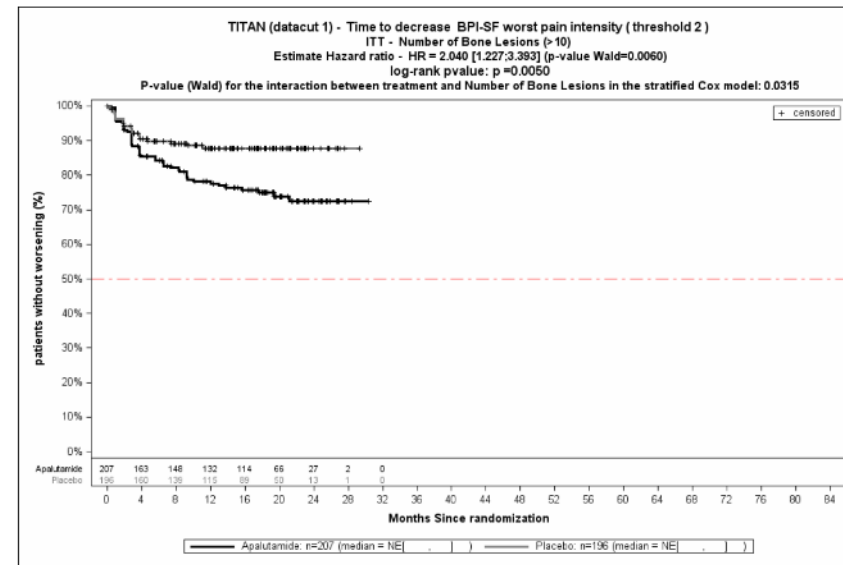


Abbildung 165: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG: Knochenläsionen > 10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-92: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Stärkster Schmerz; Item 3) – MCID 3 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Stärkster Schmerz - MCID 3</b>							
Alle		44/525 (8,4%)	NA [NA; NA]	36/527 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,78; 1,89] p=0,3901	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	17/328 (5,2%)	NA [NA; NA]	24/348 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,41; 1,42] p=0,3904	0,0346
	1	27/197 (13,7%)	NA [NA; NA]	12/178 (6,7%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,03; 4,08] p=0,0414	
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 3 - Verbesserung* in der Analyse der *Subgruppe Baseline ECOG Performance Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0346. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,41; 1,42] p=0,3904). In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,05 [1,03; 4,08] p=0,0414). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

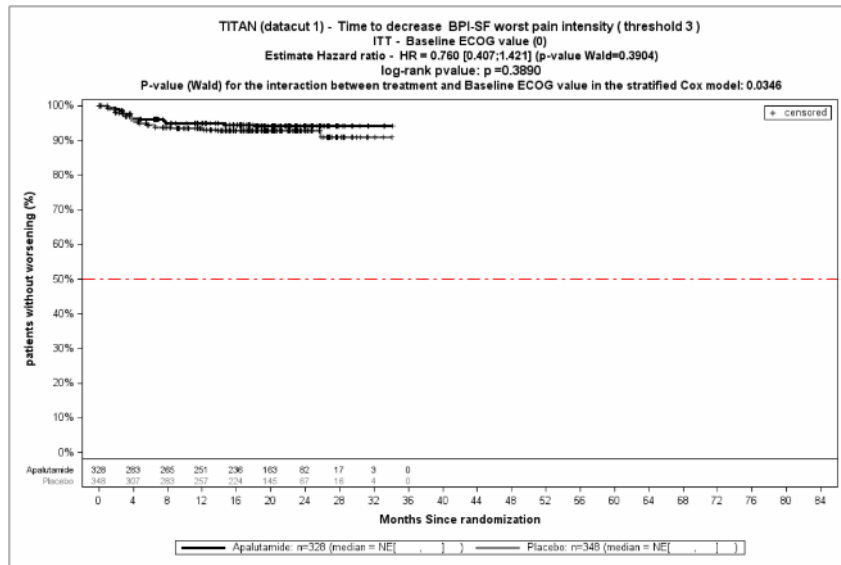


Abbildung 166: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 3, Verbesserung – SG: Baseline ECOG-Performance Status 0

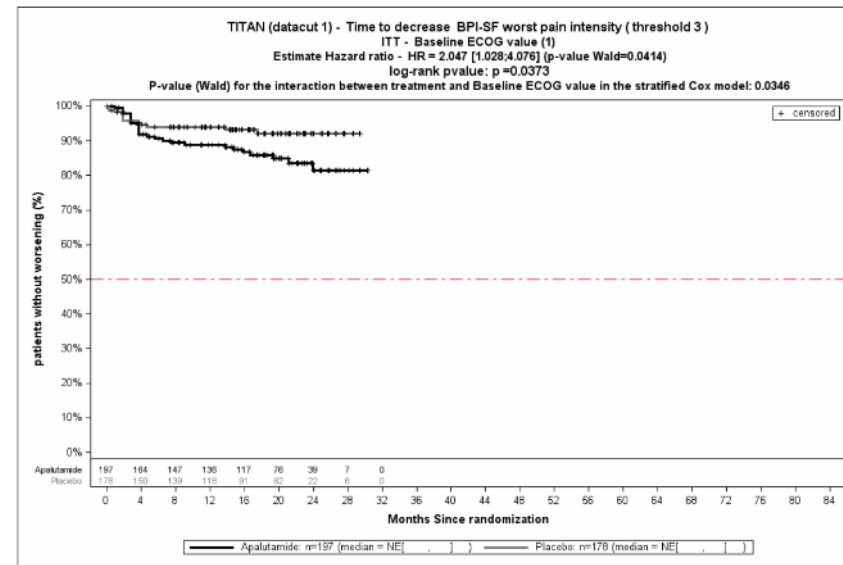


Abbildung 167: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 3, Verbesserung – SG: Baseline ECOG-Performance Status 1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-93: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Stärkster Schmerz; Item 3) – MCID 4 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Stärkster Schmerz - MCID 4</b>							
Gesamt		22/525 (4,2%)	NA [NA; NA]	23/527 (4,4%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,52; 1,68] p=0,8233	NA
Region	Europa/ Nordamerika	4/173 (2,3%)	NA [NA; NA]	11/173 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,11; 1,08] p=0,0670	0,0340
	Rest der Welt	18/352 (5,1%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,72; 3,10] p=0,2842	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	8/318 (2,5%)	NA [NA; NA]	17/331 (5,1%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,21; 1,15] p=0,1007	0,0366
	> 10	14/207 (6,8%)	NA [NA; NA]	6/196 (3,1%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,65; 4,64] p=0,2671	
mHSPC	Low Volume	4/200 (2,0%)	NA [NA; NA]	13/192 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,10; 0,91] p=0,0334	0,0132
	High Volume	18/325 (5,5%)	NA [NA; NA]	10/335 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,78; 3,69] p=0,1816	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 4 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0340. In der Kategorie *Europa/ Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,34 [0,11; 1,08] p=0,0670). In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,49 [0,72; 3,10] p=0,2842). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 4 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0366. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,21; 1,15] p=0,1007). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,74 [0,65; 4,64] p=0,2671). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkster Schmerz - MCID 4 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0132. In der Kategorie *Low Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,30 [0,10; 0,91] p=0,0334). In der Kategorie *High Volume* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [0,78; 3,69] p=0,1816). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

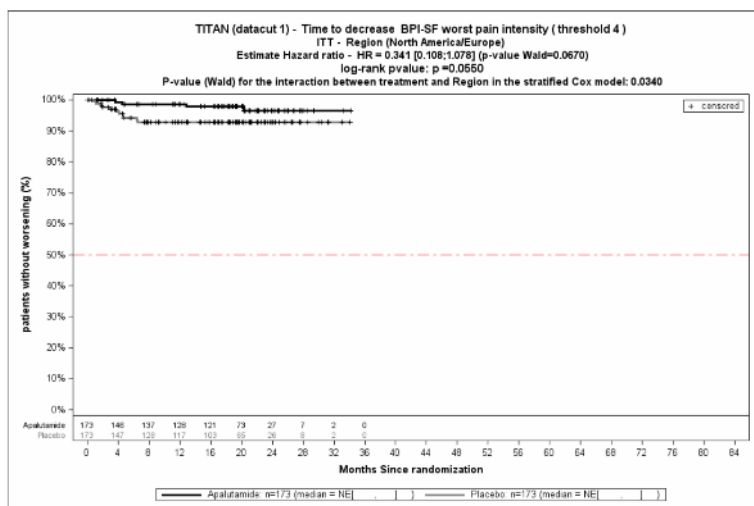


Abbildung 168: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG: Region Europa/ Nordamerika

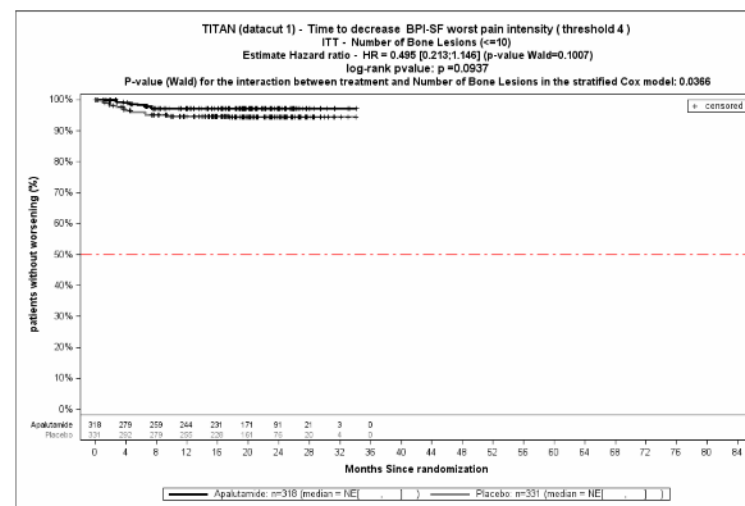


Abbildung 170: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG: Knochenläsionen ≤ 10

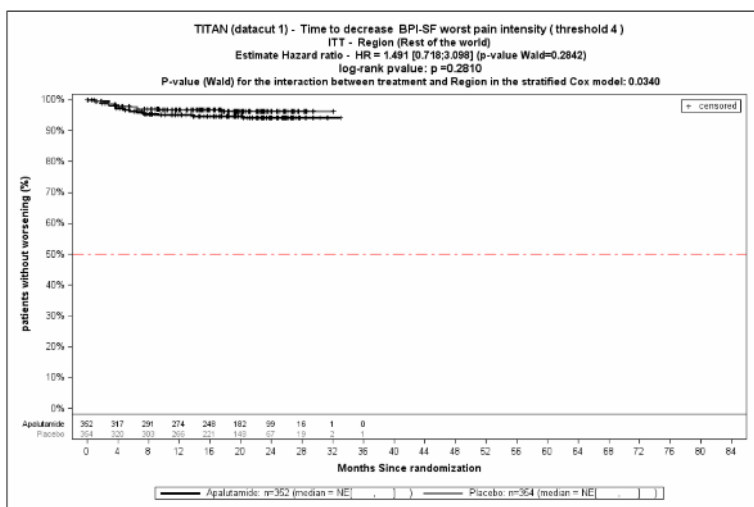


Abbildung 169: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG: Region Rest der Welt

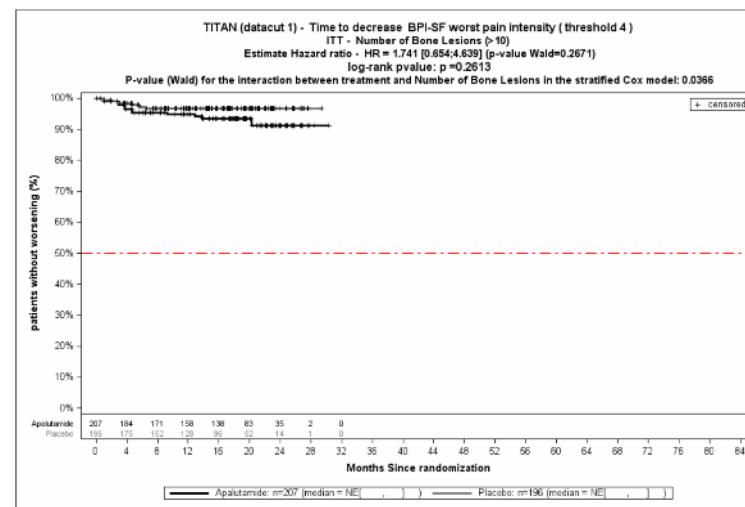


Abbildung 171: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG: Knochenläsionen > 10



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

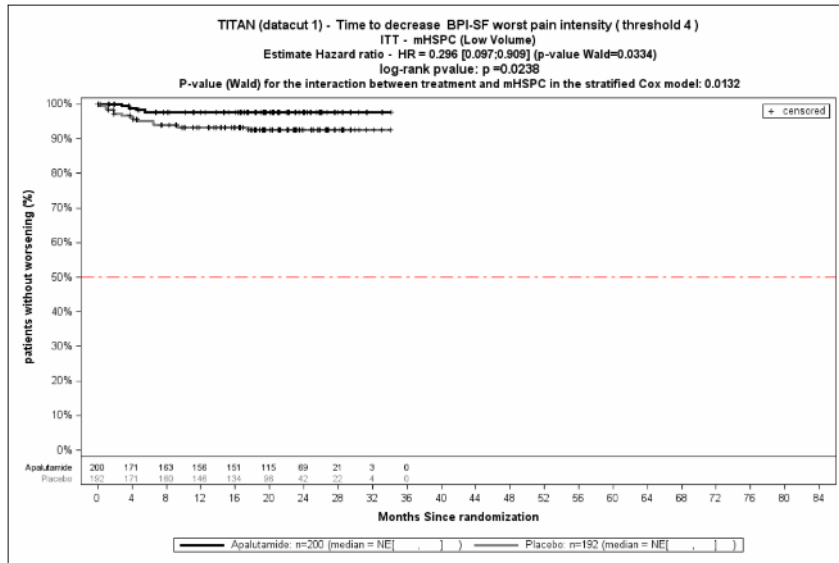


Abbildung 172: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume

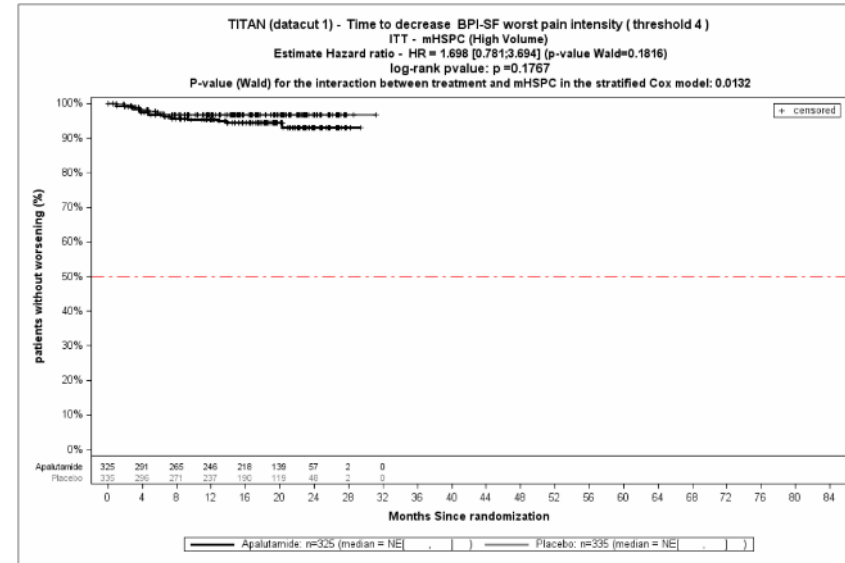


Abbildung 173: KM, schlimmster Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG mHSPC High Volume

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-94: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6) – MCID 1 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Durchschnittlicher Schmerz - MCID 1</b>							
Alle		126/525 (24,0%)	NA [NA; NA]	110/527 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,91; 1,53] p=0,2056	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	56/328 (17,1%)	NA [NA; NA]	69/348 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,61; 1,24] p=0,4404	0,0203
	1	70/197 (35,5%)	NA [NA; NA]	41/178 (23,0%)	NA [NA; NA]	1,69 [1,14; 2,51] p=0,0088	
mHSPC	Low Volume	32/200 (16,0%)	NA [NA; NA]	41/192 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,48; 1,21] p=0,2516	0,0338
	High Volume	94/325 (28,9%)	NA [NA; NA]	69/335 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [1,05; 1,96] p=0,0247	
ADT=Androgendeprivationstherapie, Eastern Cooperative Oncology Group, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Durchschnittlicher Schmerz - MCID 1 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ECOG Performance Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0203. In der Kategorie 0 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,61; 1,24] p=0,4404). In der Kategorie 1 zeigt sich im Hazard

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,69 [1,14; 2,51] p=0,0088). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Durchschnittlicher Schmerz - MCID 1 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0338. In der Kategorie *Low Volume* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,48; 1,21] p=0,2516). In der Kategorie *High Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,43 [1,05; 1,96] p=0,0247). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

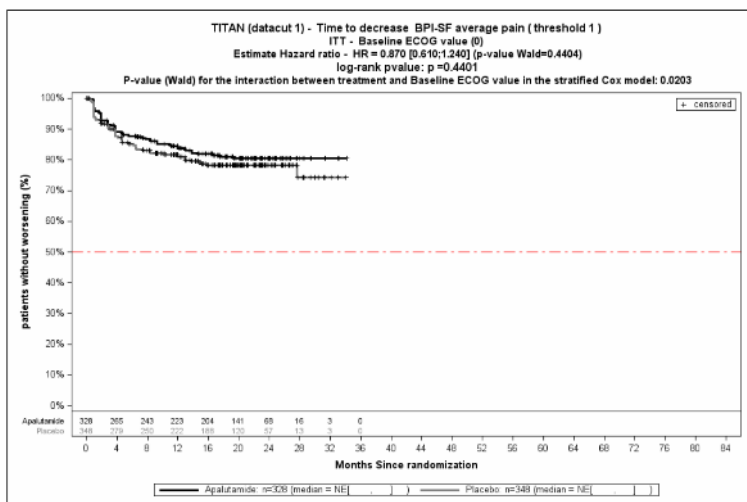


Abbildung 174: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 0

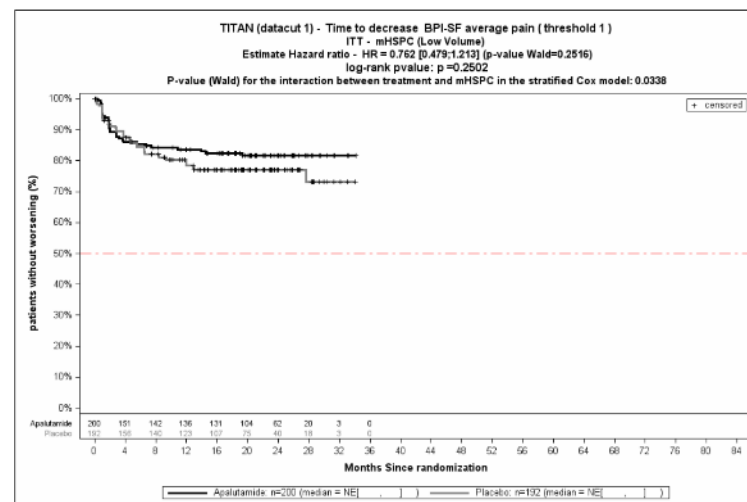


Abbildung 176: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume

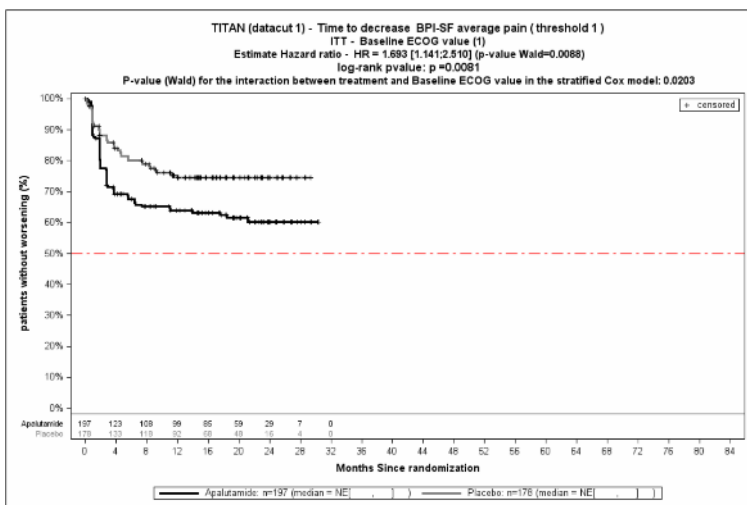


Abbildung 175: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 1

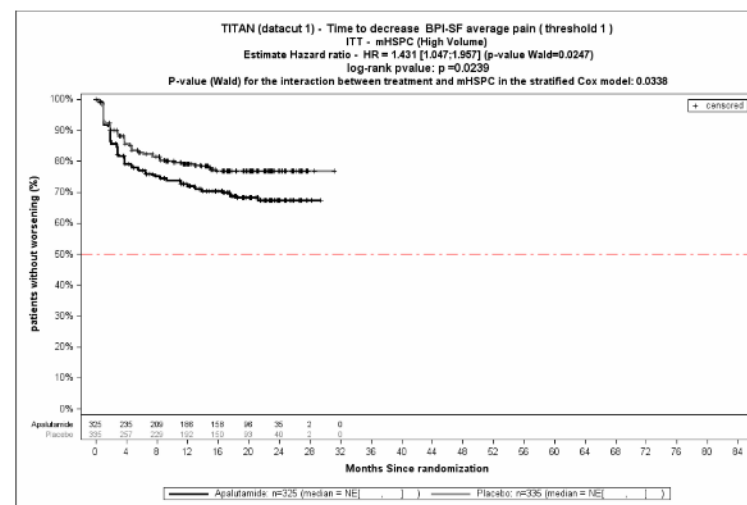


Abbildung 177: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG mHSPC High Volume

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-95: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6) – MCID 2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Durchschnittlicher Schmerz - MCID 2</b>							
Alle		58/525 (11,0%)	NA [NA; NA]	46/527 (8,7%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,85; 1,86] p=0,2444	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	21/328 (6,4%)	NA [NA; NA]	28/348 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,45; 1,42] p=0,4460	0,0335
	1	37/197 (18,8%)	NA [NA; NA]	18/178 (10,1%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,13; 3,56] p=0,0167	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	23/318 (7,2%)	NA [NA; NA]	30/331 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,47; 1,39] p=0,4349	0,0267
	> 10	35/207 (16,9%)	NA [NA; NA]	16/196 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,09; 3,60] p=0,0259	
mHSPC	Low Volume	14/200 (7,0%)	NA [NA; NA]	20/192 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,35; 1,37] p=0,2878	0,0267
	High Volume	44/325 (13,5%)	NA [NA; NA]	26/335 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,68 [1,03; 2,74] p=0,0360	
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95% -KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Durchschnittlicher Schmerz - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ECOG Performance Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0335. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,45; 1,42] p=0,4460). In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,01 [1,13; 3,56] p=0,0167). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Durchschnittlicher Schmerz - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0267. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,47; 1,39] p=0,4349). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,98 [1,09; 3,60] p=0,0259). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Durchschnittlicher Schmerz - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0382. In der Kategorie *Low Volume* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,35; 1,37] p=0,2878). In der Kategorie *High Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,68 [1,03; 2,74] p=0,0360). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

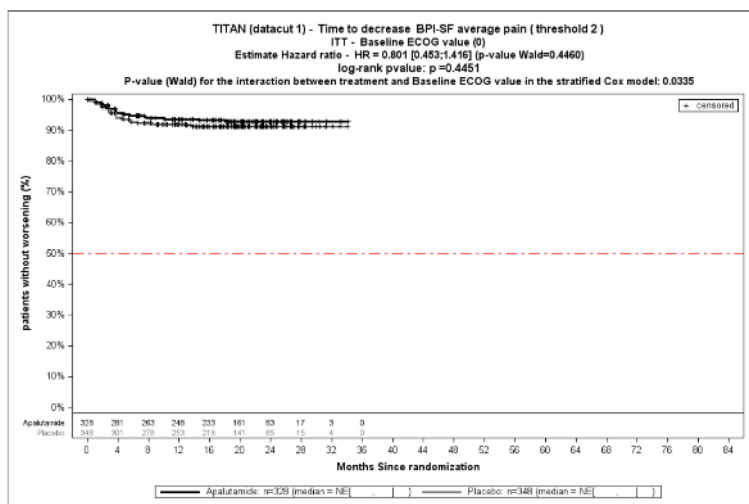


Abbildung 178: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 0

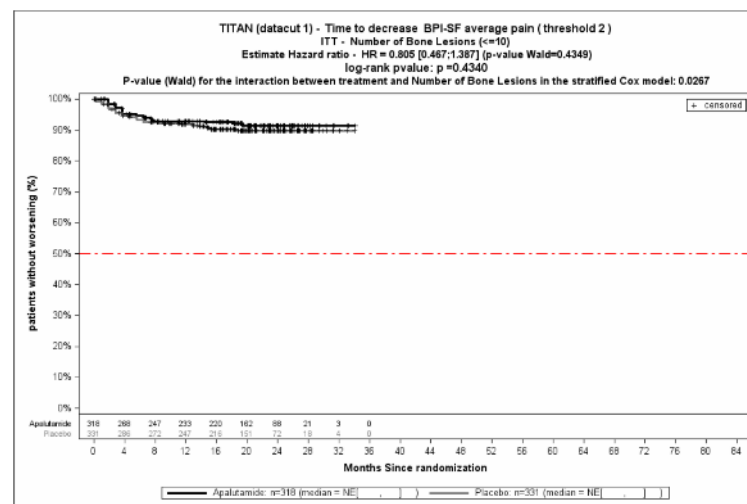


Abbildung 180: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen ≤ 10

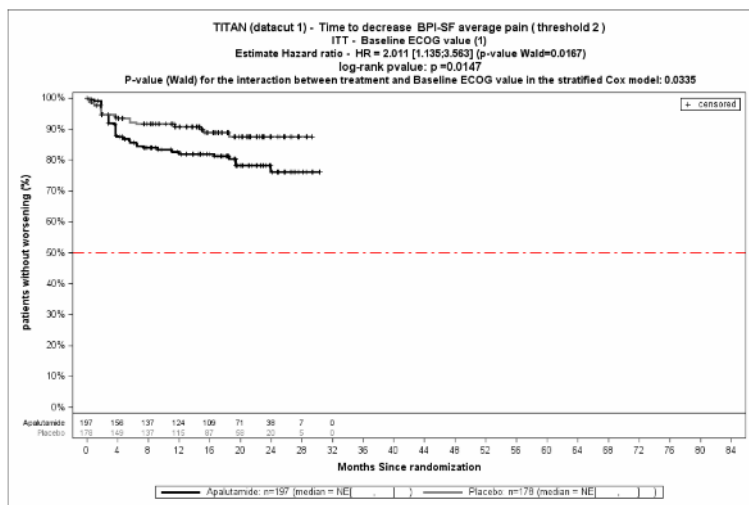


Abbildung 179: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 1

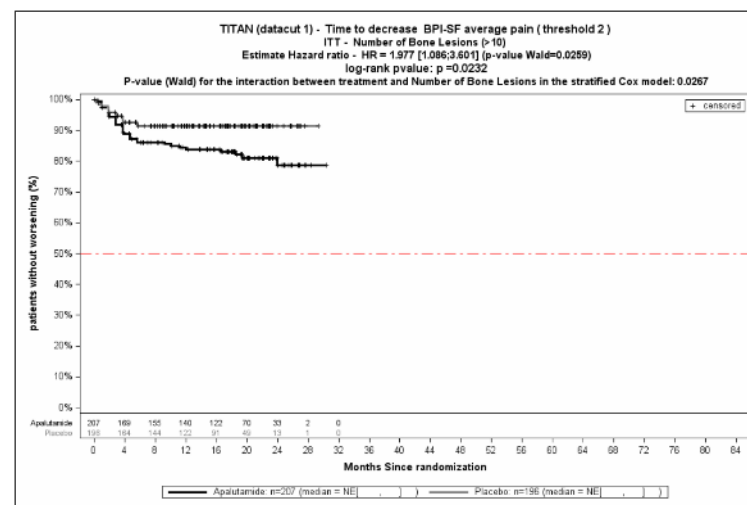


Abbildung 181: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen > 10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

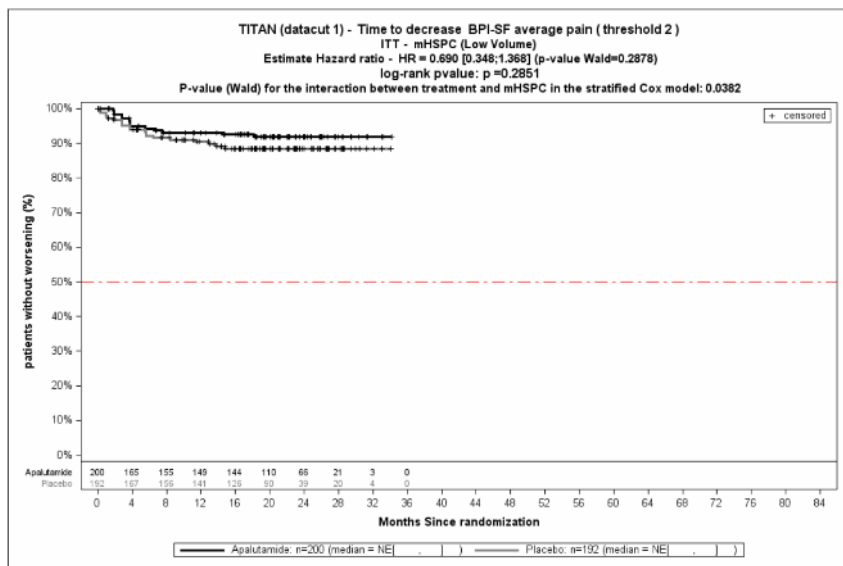


Abbildung 182: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume

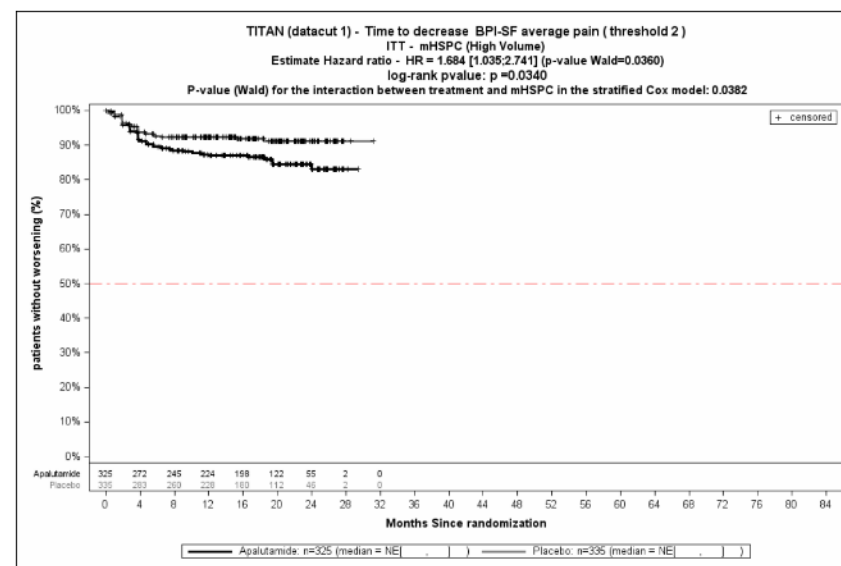


Abbildung 183: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG mHSPC High Volume



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-96: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6) – MCID 3 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Durchschnittlicher Schmerz - MCID 3</b>							
Alle		24/525 (4,6%)	NA [NA; NA]	20/527 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,64; 2,10] p=0,6335	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	8/318 (2,5%)	NA [NA; NA]	15/331 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,23; 1,31] p=0,1772	0,0220
	> 10	16/207 (7,7%)	NA [NA; NA]	5/196 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,84; 6,46] p=0,1062	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Durchschnittlicher Schmerz - MCID 3 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0220. In der Kategorie ≤ 10 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,23; 1,31] p=0,1772). In der Kategorie > 10 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,32 [0,84; 6,46] p=0,1062). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

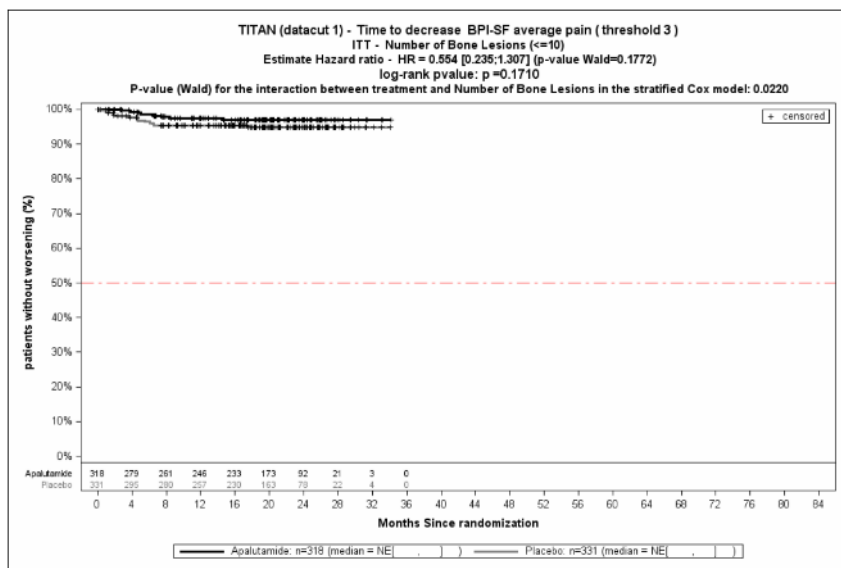


Abbildung 184: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 3, Verbesserung – SG Knochenläsionen ≤ 10

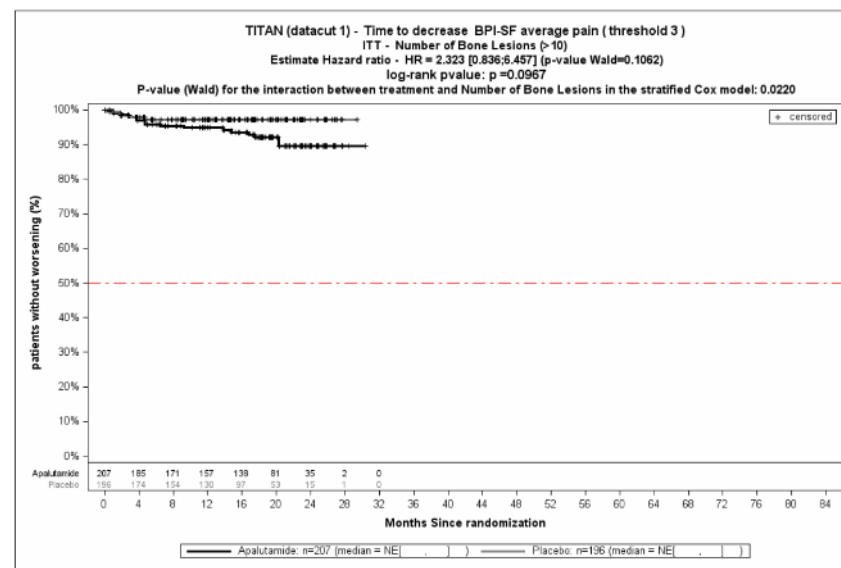


Abbildung 185: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 3, Verbesserung – SG Knochenläsionen > 10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-97: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Durchschnittlicher Schmerz; Item 3-6) – MCID 4 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Durchschnittlicher Schmerz - MCID 4</b>							
Alle		11/525 (2,1%)	NA [NA; NA]	15/527 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,33; 1,56] p=0,3947	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	3/318 (0,9%)	NA [NA; NA]	12/331 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,26 [0,07; 0,94] p=0,0394	0,0274
	> 10	8/207 (3,9%)	NA [NA; NA]	3/196 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,47; 7,24] p=0,3804	
mHSPC	Low Volume	1/200 (0,5%)	NA [NA; NA]	8/192 (4,2%)	NA [NA; NA]	0,12 [0,02; 0,99] p=0,0490	0,0467
	High Volume	10/325 (3,1%)	NA [NA; NA]	7/335 (2,1%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,50; 3,50] p=0,5766	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht							
a: ITT-Population							
b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)							
c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test							
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Durchschnittlicher Schmerz - MCID 4 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0274. In der Kategorie ≤ 10 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,26 [0,07; 0,94] p=0,0394). In der Kategorie > 10 zeigt sich im Hazard

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,84 [0,47; 7,24] p=0,3804). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Durchschnittlicher Schmerz - MCID 4 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *mHSPC* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie *Low Volume* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,12 [0,02; 0,99] p=0,0490). In der Kategorie *High Volume* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,50; 3,50] p=0,5766). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

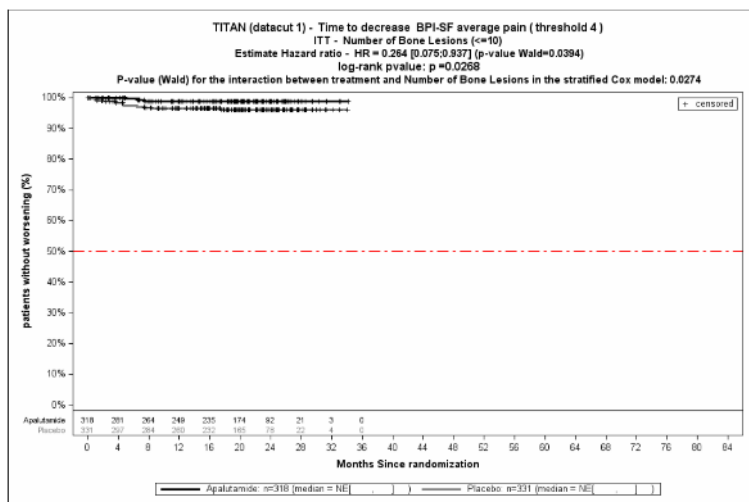


Abbildung 186: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG Knochenläsionen ≤ 10

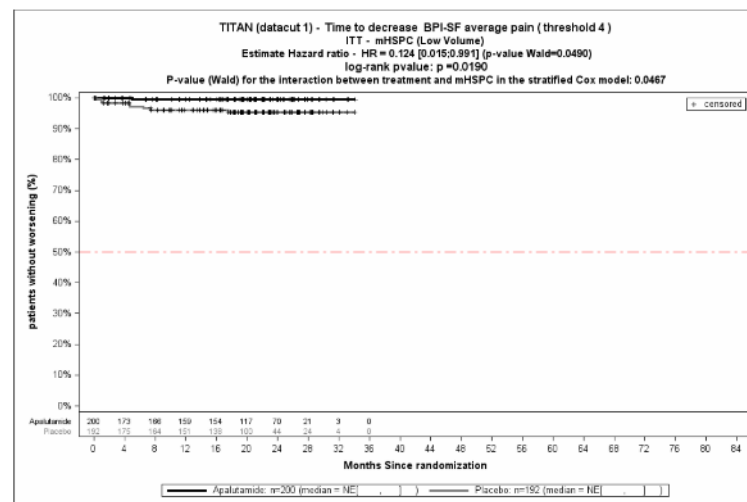


Abbildung 188: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG mHSPC Low Volume

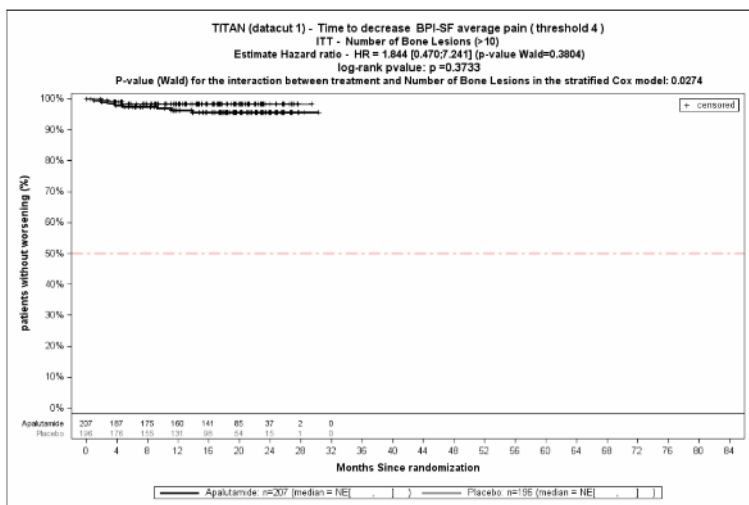


Abbildung 187: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG Knochenläsionen > 10

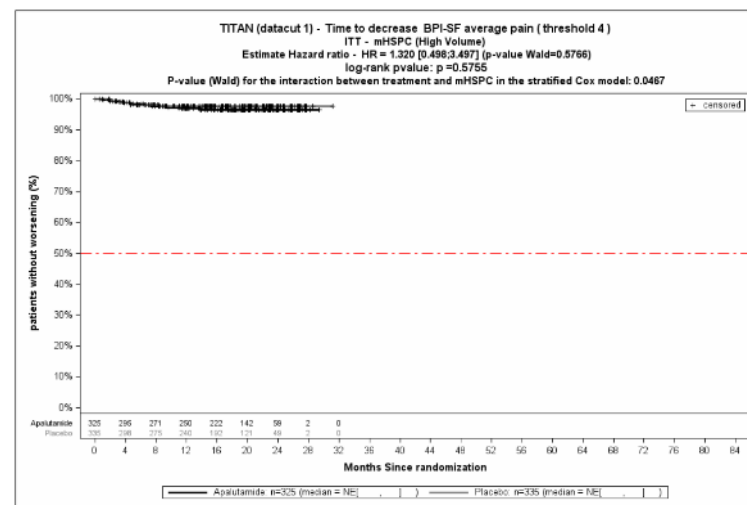


Abbildung 189: KM, Durchschnittlicher Schmerz BPI-SF, MCID 4, Verbesserung – SG mHSPC High Volume

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-98: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung; Item 9a-9g) – MCID 1 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Schmerzbeeinträchtigung - MCID 1</b>							
Alle		88/525 (16,8%)	NA [NA; NA]	84/527 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,79; 1,44] p=0,6849	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	57/285 (20,0%)	NA [NA; NA]	32/241 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,56 [1,01; 2,42] p=0,0453	0,0131
	Nein	31/240 (12,9%)	NA [NA; NA]	52/286 (18,2%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,44; 1,08] p=0,1081	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>Schmerzbeeinträchtigung - MCID 1</b>							
Alle		163/525 (31,0%)	NA [29,54; NA]	179/527 (34,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,71; 1,09] p=0,2476	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	55/177 (31,1%)	NA [NA; NA]	77/180 (42,8%)	22,14 [15,15; NA]	0,63 [0,45; 0,90] p=0,0109	0,0285
	Nein	106/346 (30,6%)	NA [29,54; NA]	100/345 (29,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,81; 1,40] p=0,6716	
ADT=Androgendeprivationstherapie, ALP=Alkalische Phosphatase, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerzbeeinträchtigung - MCID 1 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline PSA-Wert* über dem Median ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0131. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,56 [1,01; 2,42] p=0,0453). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,44; 1,08] p=0,1081). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerzbeeinträchtigung - MCID 1 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ALP-Wert* über dem Normalwert ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0285. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,45; 0,90] p=0,0109). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,06 [0,81; 1,40] p=0,6716). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

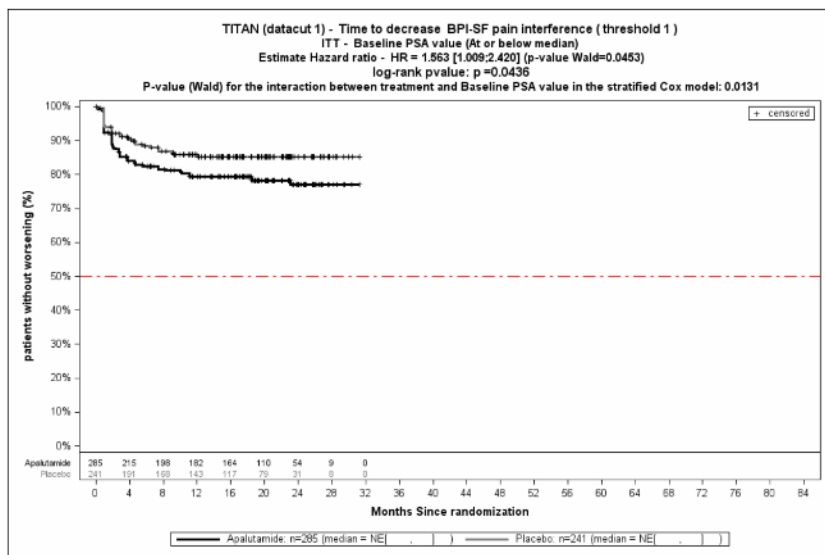


Abbildung 190: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG Baseline PSA-Wert unter dem Median

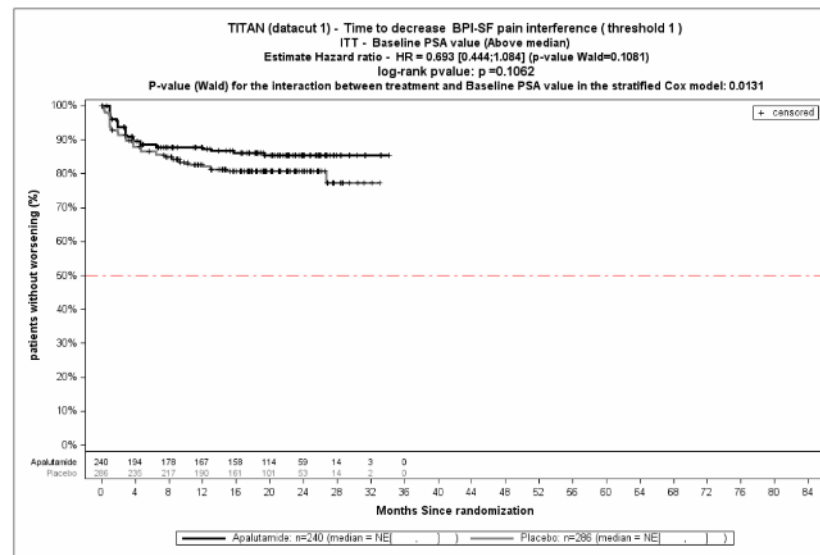


Abbildung 191: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 1, Verbesserung – SG Baseline PSA-Wert über dem Median



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

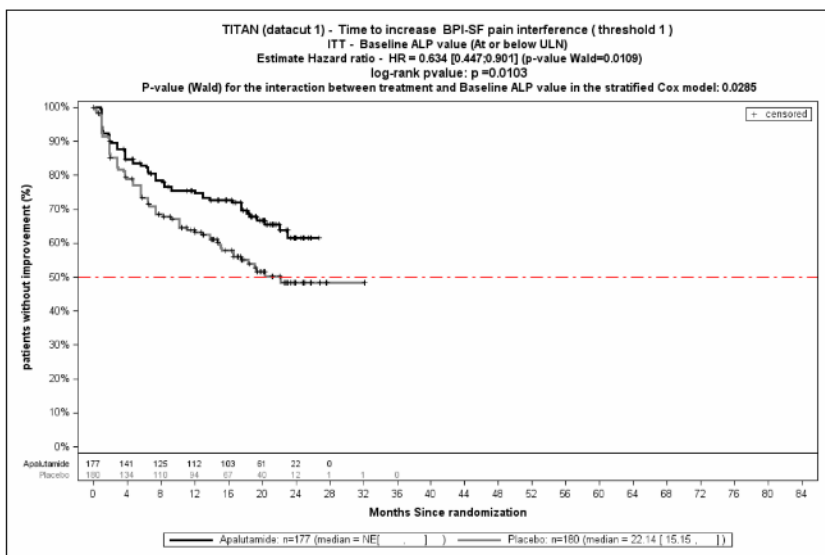


Abbildung 192: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 1, Verschlechterung – SG Baseline ALP-Wert unter dem Normalwert

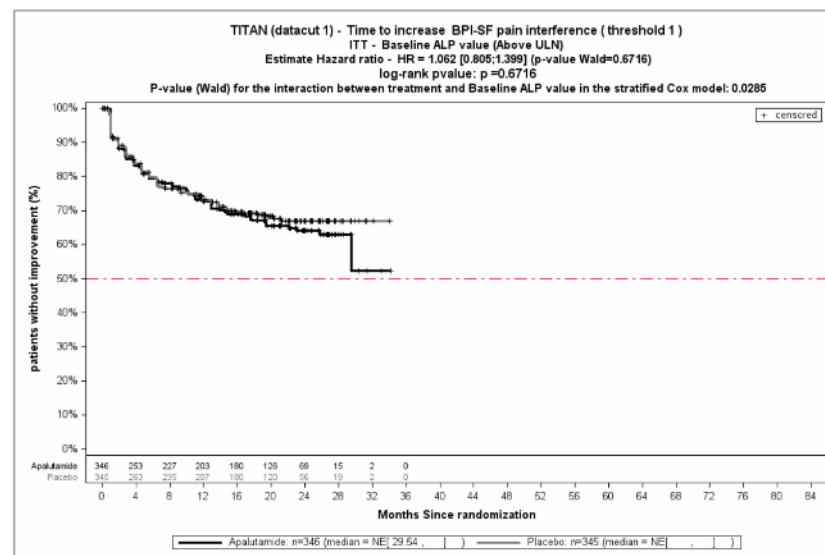


Abbildung 193: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 1, Verschlechterung – SG Baseline ALP-Wert über dem Normalwert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-99: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Schmerzen gemäß BPI-SF (Schmerzbeeinträchtigung; Item 9a-9g) – MCID 2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Schmerzbeeinträchtigung - MCID 2</b>							
Alle		40/525 (7,6%)	NA [NA; NA]	43/527 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,60; 1,41] p=0,6993	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	13/328 (4,0%)	NA [NA; NA]	27/348 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,26; 0,99] p=0,0453	0,0287
	1	27/197 (13,7%)	NA [NA; NA]	16/178 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,78; 2,78] p=0,2300	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	13/318 (4,1%)	NA [NA; NA]	28/331 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,24; 0,91] p=0,0247	0,0102
	> 10	27/207 (13,0%)	NA [NA; NA]	15/196 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,80; 2,89] p=0,2022	
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht							
a: ITT-Population							
b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)							
c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test							
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerzbeeinträchtigung - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ECOG Performance Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0287. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,26; 0,99] p=0,0453). In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,47 [0,78; 2,78] p=0,2300). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerzbeeinträchtigung - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0102. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,24; 0,91] p=0,0247). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,52 [0,80; 2,89] p=0,2022). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

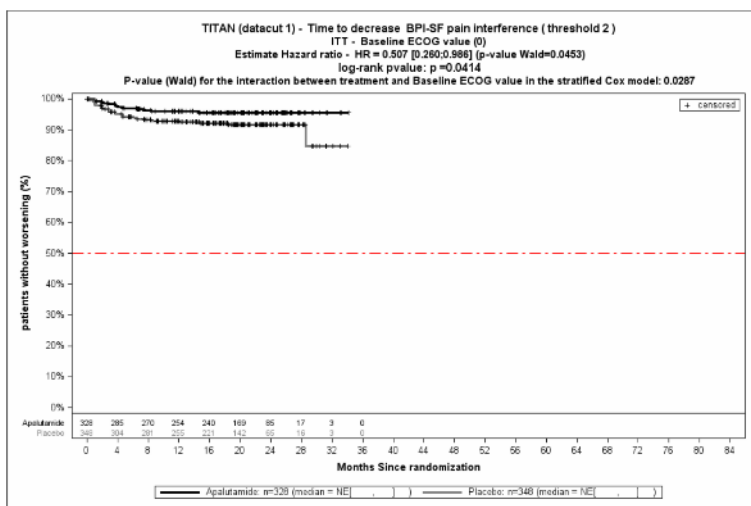


Abbildung 194: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 0

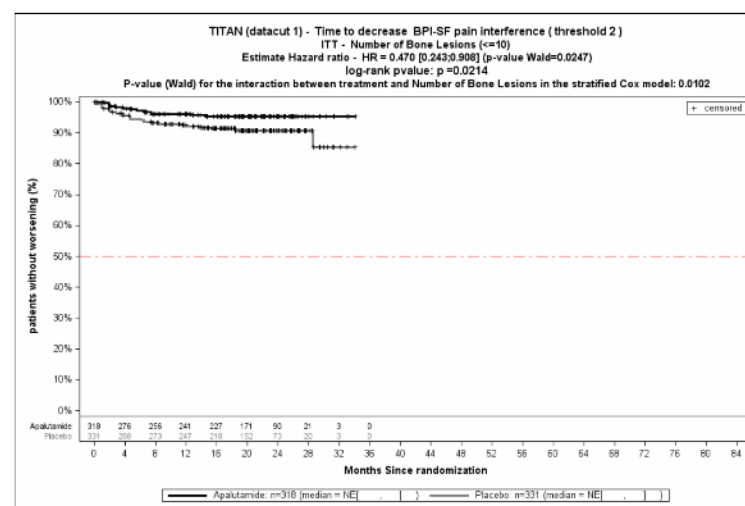


Abbildung 196: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen ≤ 10

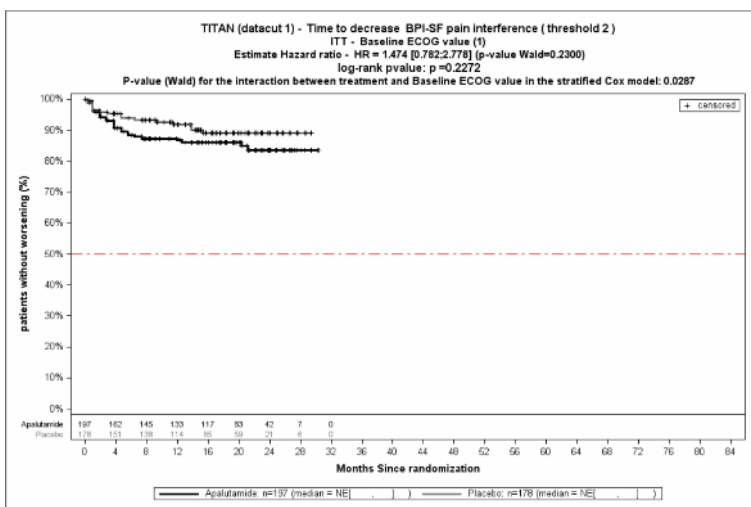


Abbildung 195: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 1

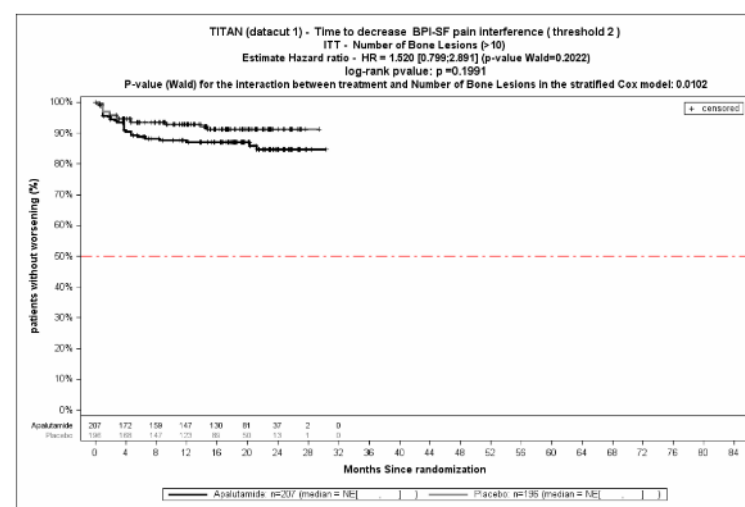


Abbildung 197: KM, Schmerzbeeinträchtigung BPI-SF, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen > 10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-100: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Fatigue gemäß BFI (Stärkste Fatigue; Item 3) – MCID 2 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Stärkste Fatigue - MCID 2</b>							
Alle		61/525 (11,6%)	NA [NA; NA]	72/527 (13,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2627	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	26/328 (7,9%)	NA [NA; NA]	50/348 (14,4%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,32; 0,83] p=0,0066	0,0076
	1	35/197 (17,8%)	NA [NA; NA]	22/178 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,80; 2,39] p=0,2402	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	25/318 (7,9%)	NA [NA; NA]	49/331 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,31; 0,82] p=0,0057	0,058
	> 10	36/207 (17,4%)	NA [NA; NA]	23/196 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,80; 2,30] p=0,2645	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	28/177 (15,8%)	28,55 [28,55; NA]	21/180 (11,7%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,75; 2,34] p=0,3385	0,0421
	Nein	33/346 (9,5%)	NA [NA; NA]	51/345 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,40; 0,97] p=0,0371	
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	15/169 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,73; 2,73] p=0,3091	0,0461
	> 7	39/351 (11,1%)	NA [NA; NA]	57/358 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,44; 1,00] p=0,0504	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>Stärkste Fatigue - MCID 2</b>							
Alle		168/525 (32,0%)	NA [NA; NA]	161/527 (30,6%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4429	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	104/318 (32,7%)	NA [NA; NA]	89/331 (26,9%)	NA [NA; NA]	1,33 [1,00; 1,77] p=0,0506	0,0215
	> 10	64/207 (30,9%)	23,92 [17,54; NA]	72/196 (36,7%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,55; 1,08] p=0,1310	

ADT=Androgendeprivationstherapie, ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkste Fatigue - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ECOG Performance Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0076. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,52 [0,32; 0,83] p=0,0066). In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,80; 2,39] p=0,2402). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkste Fatigue - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0058. In der Kategorie *≤ 10* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,31; 0,82] p=0,0057). In der Kategorie *> 10* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [0,80; 2,30] p=0,2645). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkste Fatigue - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ALP-Wert über dem Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0421. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,75; 2,34] p=0,3385). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,40; 0,97] p=0,0371). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkste Fatigue - MCID 2 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Gleason Score bei Diagnose* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0461. In der Kategorie  $\leq 7$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,41 [0,73; 2,73] p=0,3091). In der Kategorie  $> 7$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,44; 1,00] p=0,0504). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkste Fatigue - MCID 2 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0215. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [1,00; 1,77] p=0,0506). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,55; 1,08] p=0,1310). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

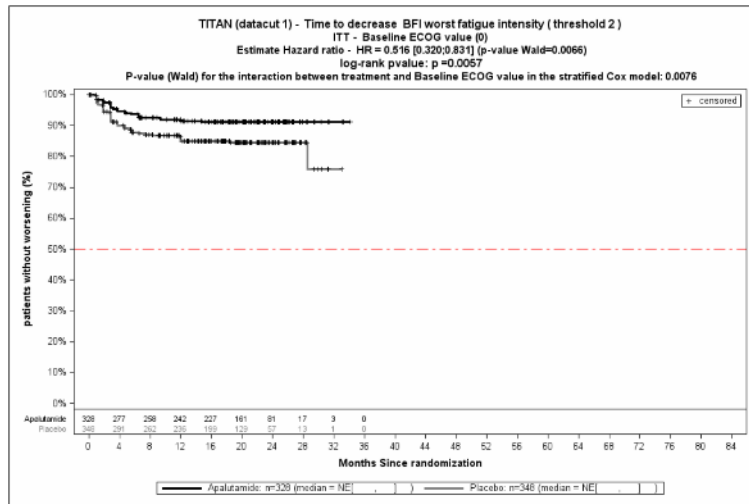


Abbildung 198: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 0

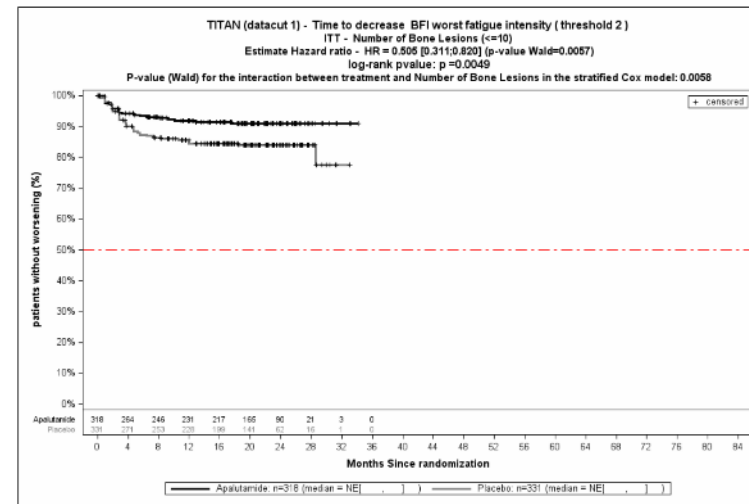


Abbildung 200: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen ≤ 10

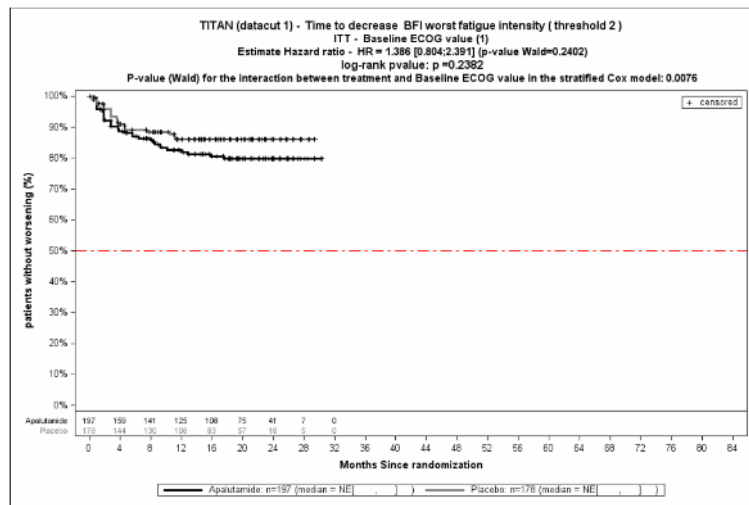


Abbildung 199: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ECOG PS 1

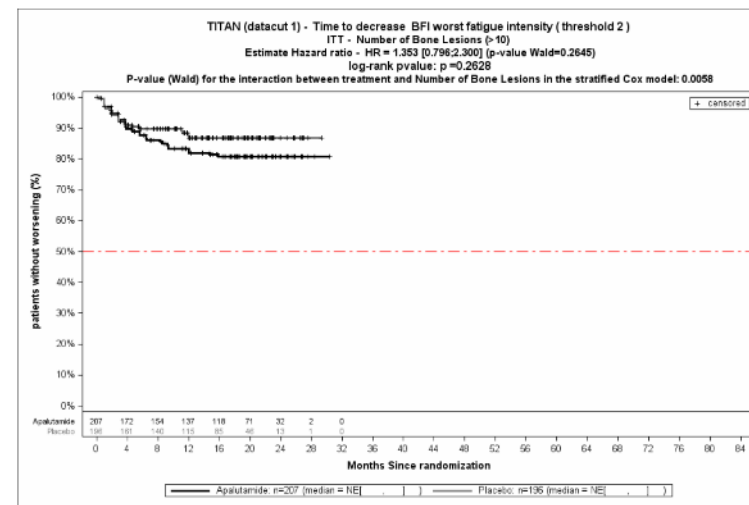


Abbildung 201: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Knochenläsionen > 10



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

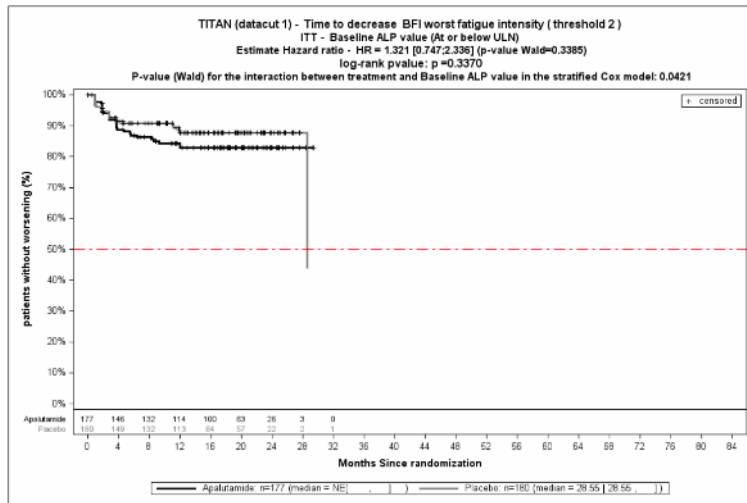


Abbildung 202: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ALP unter oder gleich dem Normalwert

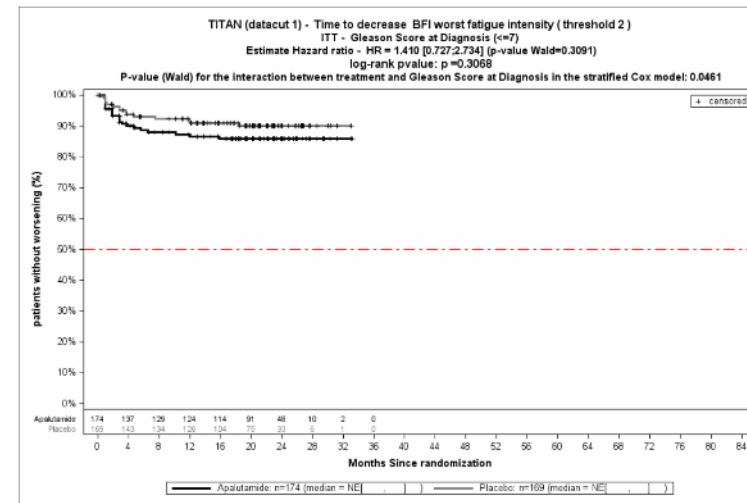


Abbildung 204: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Gleason Score bei Diagnose ≤ 7

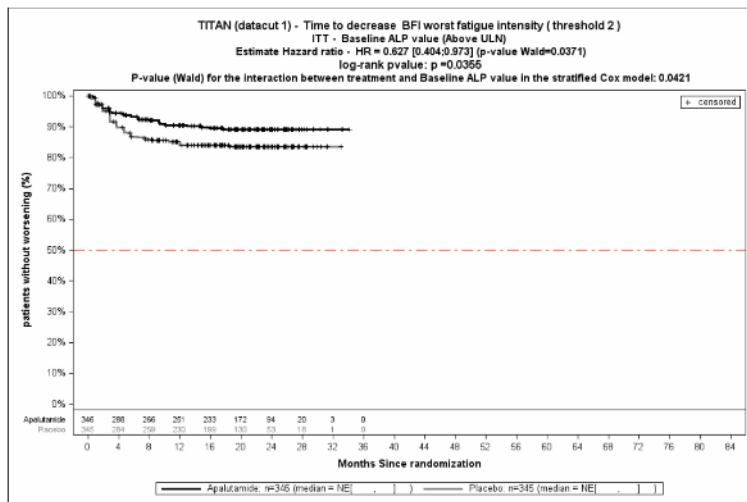


Abbildung 203: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Baseline ALP über dem Normalwert

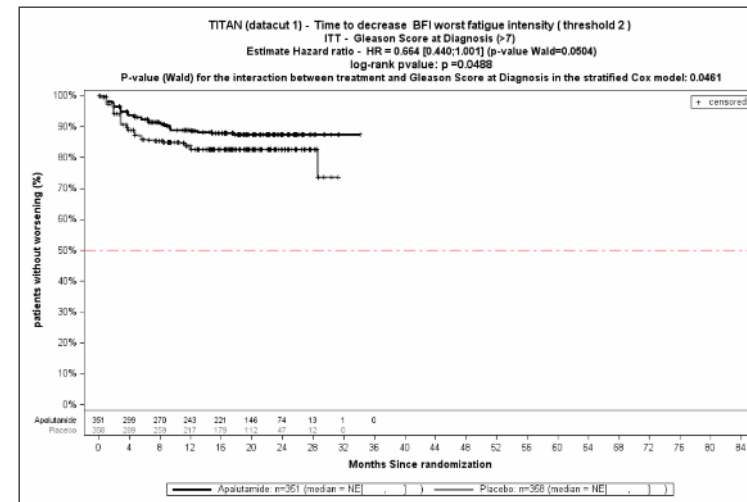


Abbildung 205: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verbesserung – SG Gleason Score bei Diagnose > 7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

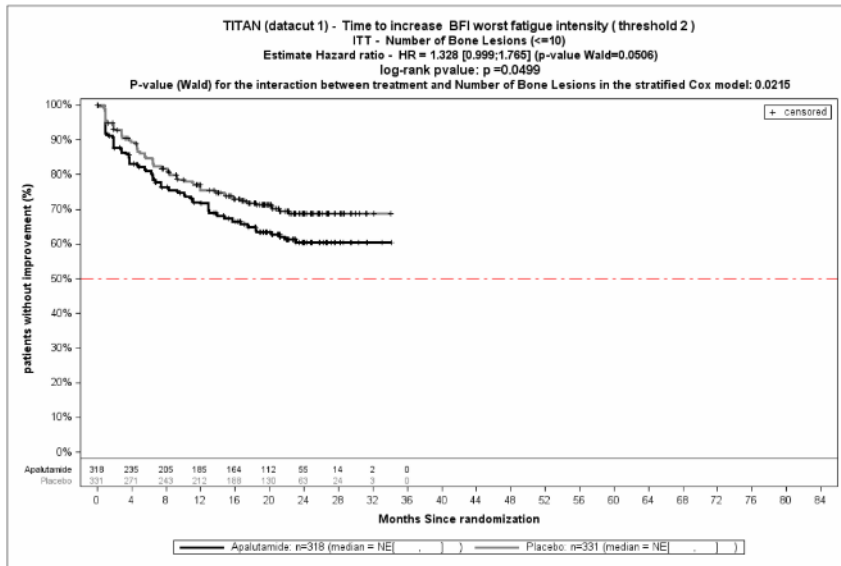


Abbildung 206: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verschlechterung – SG: Knochenläsionen ≤ 10

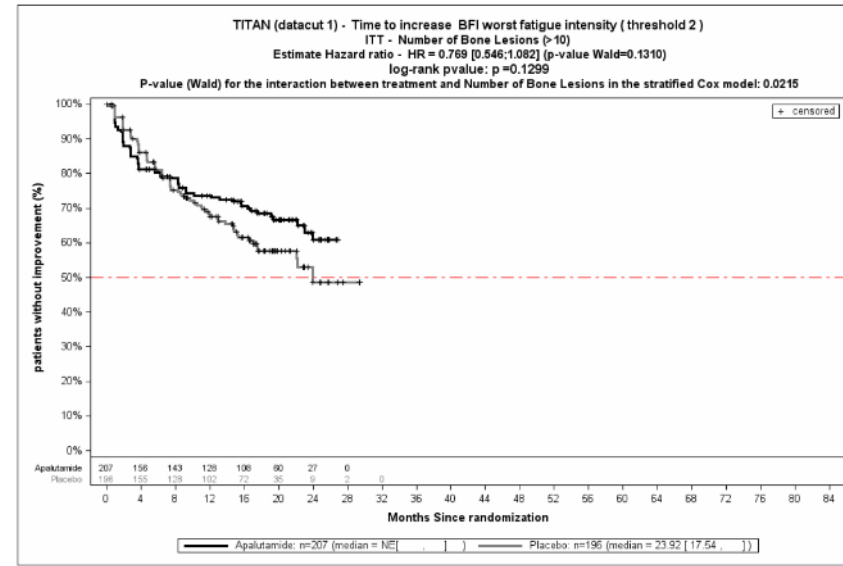


Abbildung 207: KM, Stärkste Fatigue, MCID 2, Verschlechterung – SG: Knochenläsionen > 10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-101: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Fatigue gemäß BFI (Stärkste Fatigue; Item 3) – MCID 3 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>Stärkste Fatigue - MCID 3</b>							
Alle		35/525 (6,7%)	NA [NA; NA]	38/527 (7,2%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6558	NA
LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,10; 1,00] p=0,0495	0,0359
	Nein	31/443 (7,0%)	NA [NA; NA]	25/442 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,73; 2,10] p=0,4307	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Stärkste Fatigue - MCID 3 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline LDH-Wert über dem Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0359. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,10; 1,00] p=0,0495). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [0,73; 2,10] p=0,4307). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

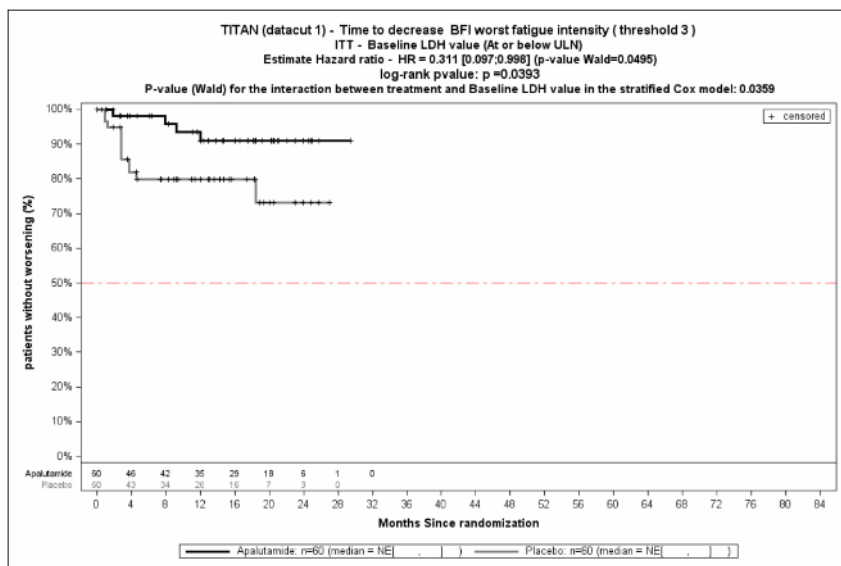


Abbildung 208: KM, Stärkste Fatigue, MCID 3, Verbesserung – SG: LDH-Wert unter oder gleich dem Normalwert

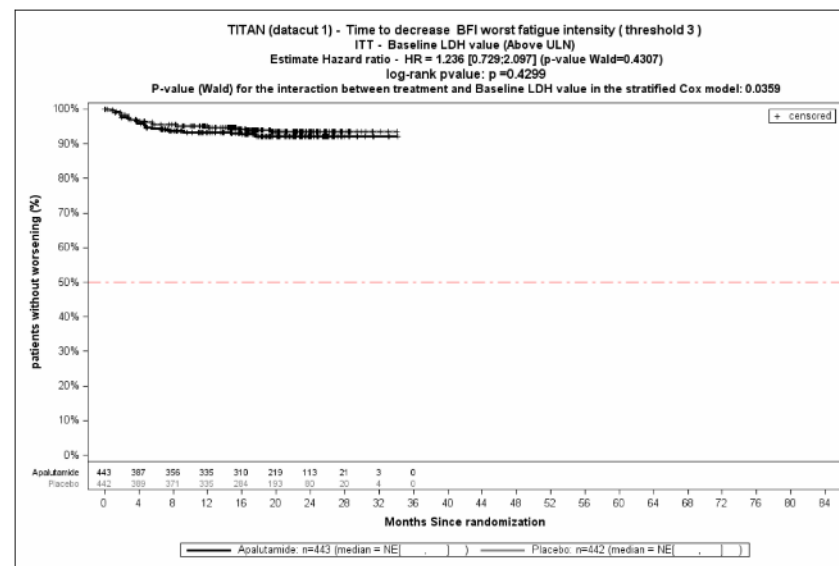


Abbildung 209: KM, Stärkste Fatigue, MCID 3, Verbesserung – SG: LDH-Wert über dem Normalwert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-102: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte für Fatigue gemäß BFI (Fatigue Beeinträchtigung; Item 4a-4f) – MCID 1,5 aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>Fatigue-Beeinträchtigung - MCID 1,5</b>							
Alle		142/525 (27,0%)	NA [NA; NA]	144/527 (27,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,78; 1,25] p=0,9130	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	89/318 (28,0%)	NA [NA; NA]	82/331 (24,8%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,87; 1,60] p=0,2749	0,0468
	> 10	53/207 (25,6%)	NA [23,06; NA]	62/196 (31,6%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,49; 1,04] p=0,0780	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht							
a: ITT-Population							
b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)							
c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test							
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Fatigue-Beeinträchtigung - MCID 1,5 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0468. In der Kategorie ≤ 10 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,87; 1,60] p=0,2749). In der Kategorie > 10 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,72 [0,49; 1,04] p=0,0780). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

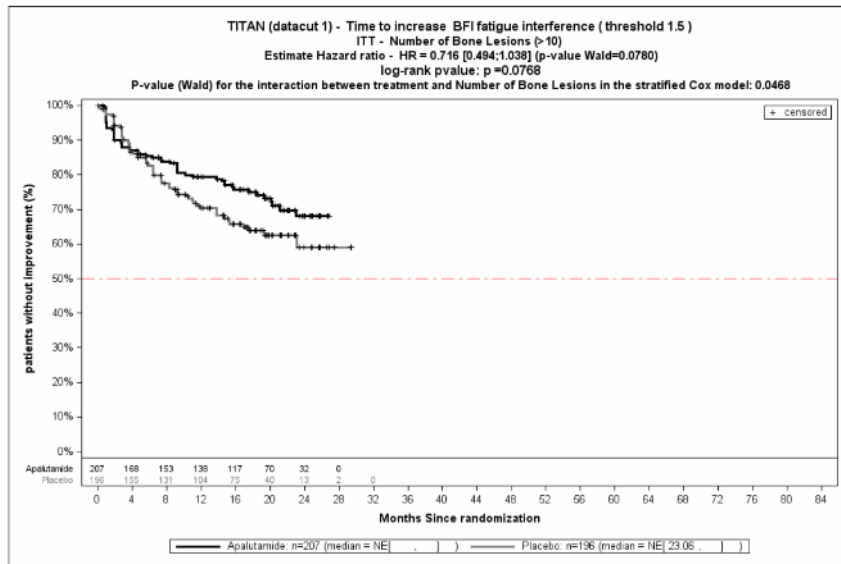


Abbildung 210: KM, Fatigue Beeinträchtigung, MCID 1.5, Verschlechterung – SG: Knochenläsionen > 10

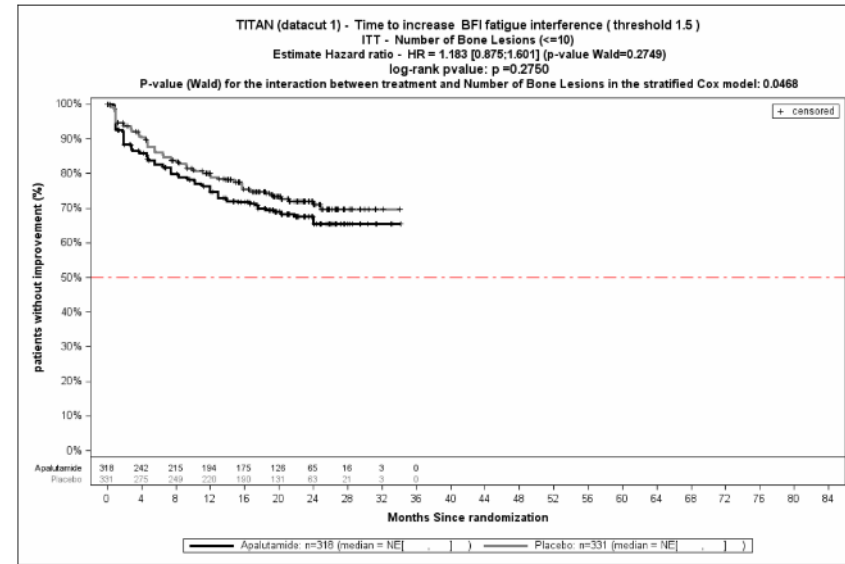


Abbildung 211: KM, Fatigue Beeinträchtigung, MCID 1.5, Verschlechterung – SG: Knochenläsionen ≤ 10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.2.3 Subgruppenauswertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität****4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenauswertung gesundheitsbezogene Lebensqualität übergeordnet**

Tabelle 4-103: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und dem Endpunkt FACT-P (PWB, SFWB, EWB, FWB, PCS; MCID 3)

Subgruppe	PWB MCID 3 <sup>a,b</sup>		SFWB MCID 3 <sup>a,b</sup>		EWB MCID 3 <sup>a,b</sup>		FWB MCID 3 <sup>a,b</sup>		PCS MCID 3 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Alter	0,4349	0,2647	0,5462	0,5059	0,101	0,5366	0,4794	0,2769	0,3121	<b>0,0297</b>
Ethnie	0,5733	0,0821	0,9194	0,6427	0,3603	0,1105	0,2451	0,399	0,319	0,0637
Region	0,7573	0,3442	0,9332	0,8005	0,8661	0,9162	0,0551	0,397	0,9039	0,8931
Baseline ECOG Performance Status	0,1725	0,5162	0,0535	0,4557	0,3742	0,1809	0,6764	0,8023	0,0915	0,1972
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,7073	0,5891	0,8763	0,6121	0,0614	0,21	0,3243	0,9725	0,9289	0,483
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,5714	0,4279	0,3866	0,5734	0,8112	0,9248	0,2852	0,6401	0,2424	0,5275
Anzahl an Knochenläsionen	0,6995	0,3543	0,5056	0,1448	0,4996	0,1879	0,8303	0,8579	0,2991	0,0761
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,6174	0,4818	0,9173	0,6283	0,8429	0,8955	0,306	0,6435	<b>0,0247</b>	<b>0,0436</b>
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,7775	0,2618	0,4191	0,069	0,4619	<b>0,0287</b>	0,7536	0,5575	0,4357	0,3331
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,7326	0,6156	0,707	0,7382	0,937	<b>0,0054</b>	0,1817	0,1489	0,7197	0,2839
Gleason Score bei Diagnose	<b>0,0263</b>	0,9846	0,5742	0,8974	0,8744	0,5486	0,4484	0,8884	0,3156	0,6213
Docetaxel Vorbehandlung	0,7967	<b>0,0258</b>	0,437	0,6818	0,9199	0,5856	0,1036	0,8203	0,1056	0,9887
mHSPC	0,2418	0,1892	0,3843	0,4516	0,545	0,3038	0,4093	0,948	0,6846	0,7298

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	PWB MCID 3 <sup>a,b</sup>		SFWB MCID 3 <sup>a,b</sup>		EWB MCID 3 <sup>a,b</sup>		FWB MCID 3 <sup>a,b</sup>		PCS MCID 3 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Lokalisierte Therapie	0,204	0,4096	0,1589	0,4405	0,4242	0,1615	0,5763	0,4703	0,4339	0,6897

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, EWB = Emotionales Wohlbefinden, FWB = Funktionales Wohlbefinden, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PCS = Prostatakarzinom spezifische Subskala, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PWB = Physisches Wohlbefinden, SFWB = Soziales/ Familiäres Wohlbefinden  
a: ITT-Population  
b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.  
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Tabelle 4-104: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und dem Endpunkt FACT-P (TOI; MCID 5, 6, 9 und PRS; MCID 2, 3)

Subgruppe	TOI MCID 5 <sup>a,b</sup>		TOI MCID 6 <sup>a,b</sup>		TOI MCID 9 <sup>a,b</sup>		PRS MCID 2 <sup>a,b</sup>		PRS MCID 3 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Alter	0,4094	<b>0,0044</b>	0,4773	<b>0,0028</b>	0,5964	<b>0,0095</b>	0,8346	0,916	0,7267	0,9216
Ethnie	0,9316	0,1311	0,6991	<b>0,0267</b>	0,715	0,1622	0,108	0,7208	0,2882	0,7548
Region	0,4758	0,4616	0,7112	0,5877	0,8042	0,5712	0,3682	0,8694	0,3237	0,9534
Baseline ECOG Performance Status	0,105	0,4302	0,0923	0,3313	0,2244	0,2416	0,135	0,1601	0,0668	0,3075
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,861	0,7522	0,8816	0,9672	0,7503	0,8769	0,4483	0,9858	0,4592	0,9114



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	TOI MCID 5 <sup>a,b</sup>		TOI MCID 6 <sup>a,b</sup>		TOI MCID 9 <sup>a,b</sup>		PRS MCID 2 <sup>a,b</sup>		PRS MCID 3 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	<b>0,0246</b>	0,7705	<b>0,0357</b>	0,8787	0,2101	0,337	0,5509	0,5296	0,5031	0,3203
Anzahl an Knochenläsionen	0,7028	0,33	0,8478	0,1249	0,8108	0,2139	0,2991	<b>0,0304</b>	0,5637	<b>0,0215</b>
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,1052	0,1906	0,5843	0,4739	0,907	0,4452	0,5052	0,1106	0,669	0,0613
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,7578	0,2379	0,8684	0,2104	0,749	0,2969	0,2057	0,2624	0,6394	0,0863
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,9294	0,6619	0,7994	0,9494	0,8349	0,7918	0,8881	<b>0,0418</b>	0,9778	<b>0,0382</b>
Gleason Score bei Diagnose	0,1904	0,5951	0,1228	0,8434	0,8525	0,5765	0,7056	0,7917	0,8107	0,8913
Docetaxel Vorbehandlung	0,5569	0,5899	0,2245	0,6111	0,8691	0,6538	0,7538	0,4667	0,7684	0,2417
mHSPC	0,3236	0,9638	0,3502	0,8704	0,377	0,9301	0,5922	0,5094	0,9499	0,6665
Lokalisierte Therapie	0,1332	0,9663	0,1259	0,9237	0,3331	0,3833	0,7064	0,5758	0,2397	0,9961

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PRS = Schmerz bezogene Subskala (engl. Pain related Subscale), PSA=Prostata-spezifisches Antigen, TOI = Trial Outcome Index  
a: ITT-Population  
b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.  
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-105: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität und dem Endpunkt FACT-P (Total Score; MCID 10 und FACT-G; MCID 5, 7, 9)

Subgruppe	FACT-P Total MCID 10 <sup>a,b</sup>		FACT-G Total MCID 5 <sup>a,b</sup>		FACT-G Total MCID 7 <sup>a,b</sup>		FACT-G Total MCID 9 <sup>a,b</sup>	
	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
Alter	0,7779	0,2281	0,6157	0,3082	0,701	0,4944	0,9313	0,499
Ethnie	0,7351	0,3527	0,4428	0,3871	0,6321	0,2684	0,9725	0,475
Region	0,2145	0,7993	0,0917	0,1618	0,1263	0,4972	<b>0,0492</b>	0,2664
Baseline ECOG Performance Status	0,5669	0,6477	0,7233	0,4504	0,7934	0,8215	0,5043	0,8297
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,5857	0,9271	0,7234	0,2753	0,8314	0,7303	0,7271	0,8897
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,2615	0,8959	0,259	0,2189	0,1552	0,2211	0,3176	0,7042
Anzahl an Knochenläsionen	0,6985	0,2032	0,8543	0,4068	0,57	0,1753	0,8591	0,2875
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,8679	0,9562	0,8355	0,8503	0,422	0,4922	0,539	0,6229
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,6892	0,1569	0,2817	0,3309	0,8554	0,1126	0,7143	0,4641
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,9878	0,9658	0,4249	0,7944	0,1459	0,7029	0,6257	0,6056
Gleason Score bei Diagnose	0,0734	0,6204	0,3229	0,6995	0,0884	0,8794	0,1635	0,6279
Docetaxel Vorbehandlung	0,8511	0,9306	0,7717	0,9978	0,9206	0,7118	0,5511	0,3199
mHSPC	0,9824	0,6259	0,773	0,8294	0,651	0,4726	0,7593	0,4922
Lokalisierte Therapie	<b>0,0492</b>	0,2387	0,0976	0,4188	0,391	0,2372	0,234	0,7486

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	FACT-P Total MCID 10 <sup>a,b</sup>		FACT-G Total MCID 5 <sup>a,b</sup>		FACT-G Total MCID 7 <sup>a,b</sup>		FACT-G Total MCID 9 <sup>a,b</sup>	
Subgruppe	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung	Verbesserung	Verschlechterung
ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, FACT-P= Functional assessment of cancer therapy-Prostate, FACT-G= Functional assessment of cancer therapy-General, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen a: ITT-Population b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)								

**4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenauswertung gesundheitsbezogene Lebensqualität detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen**

Tabelle 4-106: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskalen PWB, SFWB, EWB, FWB, PCS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 3) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung – MCID 3</b>							
<b>Physisches Wohlbefinden</b>							
Alle		102/525 (19,4%)	NA [NA; NA]	128/527 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,59; 1,00] p=0,0500	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	40/174 (23,0%)	NA [NA; NA]	32/169 (18,9%)	NA [25,33; NA]	1,19 [0,74; 1,90] p=0,4747	0,0263
	> 7	62/351 (17,7%)	NA [27,63; NA]	96/358 (26,8%)	NA [27,63; NA]	0,61 [0,44; 0,85] p=0,0035	
<b>Prostatakarzinom-spezifische Subskala</b>							
Alle		236/525 (45,0%)	5,55 [3,71; 9,04]	242/527 (45,9%)	3,71 [2,79; 5,55]	0,90 [0,74; 1,08] p=0,2598	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	131/285 (46,0%)	5,55 [2,86; 8,25]	102/241 (42,3%)	4,63 [2,83; 18,66]	1,12 [0,85; 1,47] p=0,4245	0,0247
	Nein	105/240 (43,8%)	5,55 [3,71; 12,52]	140/286 (49,0%)	2,79 [1,87; 4,63]	0,70 [0,54; 0,92] p=0,0098	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung – MCID 3</b>							
<b>Physisches Wohlbefinden</b>							
Alle		260/525 (49,5%)	5,55 [4,63; 7,39]	251/527 (47,6%)	11,01 [7,36; 12,91]	1,14 [0,95; 1,36] p=0,1577	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	14/58 (24,1%)	NA [7,29; NA]	22/55 (40,0%)	9,23 [4,53; NA]	0,53 [0,26; 1,08] p=0,0810	0,0258
	Nein	246/467 (52,7%)	5,55 [3,78; 7,33]	229/472 (48,5%)	11,04 [7,36; 12,91]	1,20 [1,00; 1,45] p=0,0489	
<b>Emotionales Wohlbefinden</b>							
Alle		221/525 (42,1%)	12,88 [9,33; 16,53]	235/527 (44,6%)	9,79 [7,39; 13,01]	0,92 [0,76; 1,11] p=0,3697	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	18/60 (30,0%)	22,08 [9,23; NA]	31/60 (51,7%)	6,00 [3,71; 9,43]	0,38 [0,20; 0,74] p=0,0042	0,0287
	Nein	194/443 (43,8%)	11,17 [9,23; 16,53]	193/442 (43,7%)	11,30 [7,72; 14,75]	0,99 [0,81; 1,21] p=0,9089	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	70/177 (39,5%)	18,30 [11,07; NA]	100/180 (55,6%)	7,72 [4,63; 12,78]	0,65 [0,48; 0,89] p=0,0071	0,0054
	Nein	150/346 (43,4%)	11,07 [7,39; 13,77]	135/345 (39,1%)	11,30 [7,39; 18,50]	1,13 [0,89; 1,44] p=0,3155	
<b>Prostatakarzinom-spezifische Subskala</b>							
Alle		276/525 (52,6%)	4,63 [3,19; 5,55]	275/527 (52,2%)	5,55 [4,60; 7,39]	1,13 [0,95; 1,34] p=0,1636	NA
Alter	< 65	77/149 (51,7%)	7,46 [4,63; 11,86]	109/182 (59,9%)	4,53 [2,79; 7,39]	0,77 [0,56; 1,04] p=0,0871	0,0297

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>	
	65- < 75	126/243 (51,9%)	3,71 [2,79; 4,70]	116/232 (50,0%)	7,39 [4,67; 11,07]	1,42 [1,10; 1,85] p=0,0080	
	≥ 75	73/133 (54,9%)	3,71 [1,91; 7,39]	50/113 (44,2%)	3,75 [1,91; 12,78]	1,25 [0,85; 1,83] p=0,2529	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	152/285 (53,3%)	4,63 [2,83; 5,58]	140/241 (58,1%)	3,75 [2,79; 5,78]	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7454	0,0436
	Nein	124/240 (51,7%)	4,63 [2,79; 7,39]	135/286 (47,2%)	7,42 [5,52; 12,91]	1,37 [1,06; 1,77] p=0,0153	

ADT=Androgendeprivationstherapie, ALP=Alkalische Phosphatase, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen

a: ITT-Population  
 b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)  
 c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physisches Wohlbefinden - MCID 3 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Gleason Score bei Diagnose* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0263. In der Kategorie ≤ 7 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,74; 1,90] p=0,4747). In der Kategorie > 7 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,61 [0,44; 0,85] p=0,0035). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Prostatakarzinom-spezifische Subskala - MCID 3 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline PSA-Wert über dem Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0247. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,85; 1,47] p=0,4245). In der Kategorie

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,70 [0,54; 0,92] p=0,0098). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Physisches Wohlbefinden - MCID 3 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Docetaxel Vorbehandlung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0258. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,53 [0,26; 1,08] p=0,0810). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [1,00; 1,45] p=0,0489). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionales Wohlbefinden -MCID 3 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline LDH-Wert über dem Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0287. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,20; 0,74] p=0,0042). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,81; 1,21] p=0,9089). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Emotionales Wohlbefinden -MCID 3 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ALP-Wert über dem Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0054. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,48; 0,89] p=0,0071). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,89; 1,44] p=0,3155). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Prostatakarzinom-spezifische Subskala - MCID 3 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0297. In der Kategorie *< 65* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,56; 1,04] p=0,0871). In der Kategorie *65- < 75* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [1,10; 1,85] p=0,0080). In der Kategorie *≥ 75* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,85; 1,83] p=0,2529). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Prostatakarzinom-spezifische Subskala - MCID 3 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline PSA-Wert über dem Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0436. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,75; 1,22] p=0,7454). In der Kategorie

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*Nein* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,37 [1,06; 1,77] p=0,0153). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

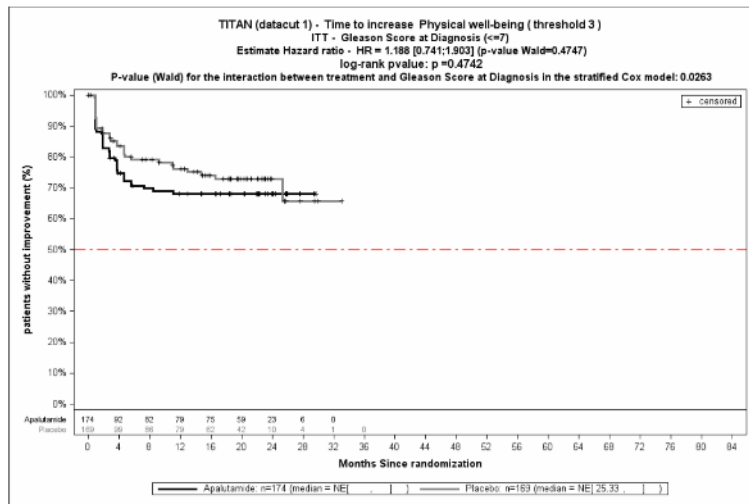


Abbildung 212: KM, FACT-P PWB, MCID 3, Verbesserung – SG: Gleason Score zur Diagnose ≤ 7

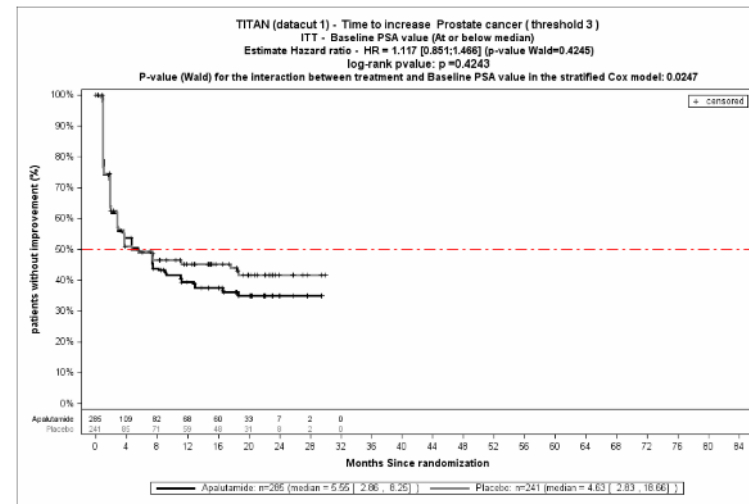


Abbildung 214: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verbesserung – SG: Baseline PSA-Wert unter oder gleich dem Median

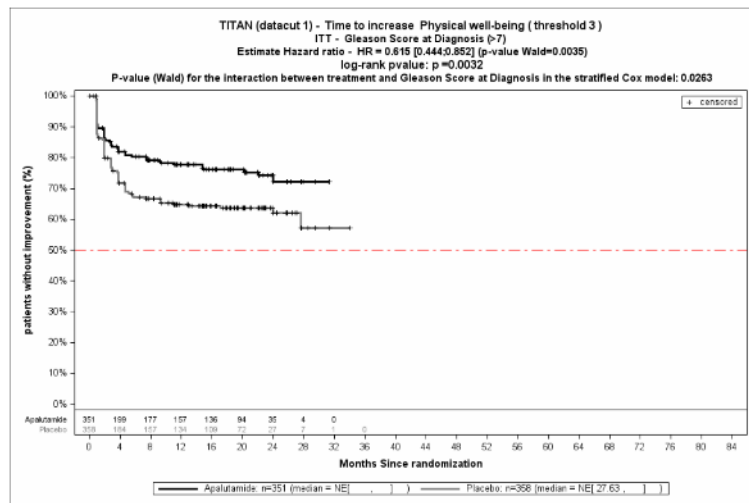


Abbildung 213: KM, FACT-P PWB, MCID 3, Verbesserung – SG: Gleason Score zur Diagnose > 7

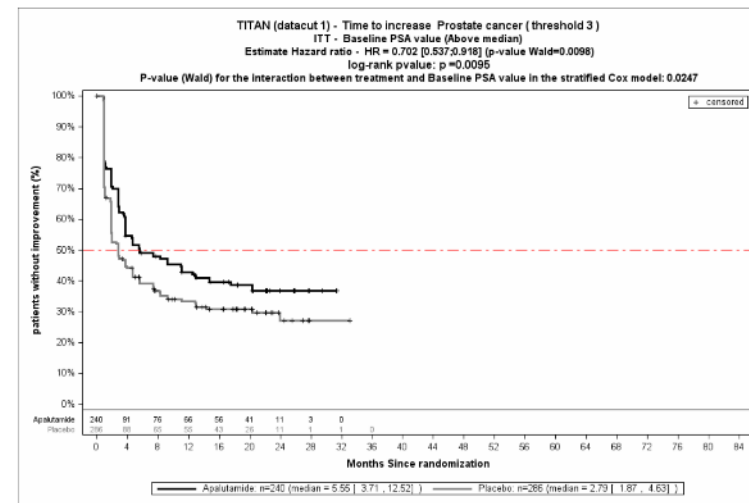


Abbildung 215: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verbesserung – SG: Baseline PSA-Wert über dem Median



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

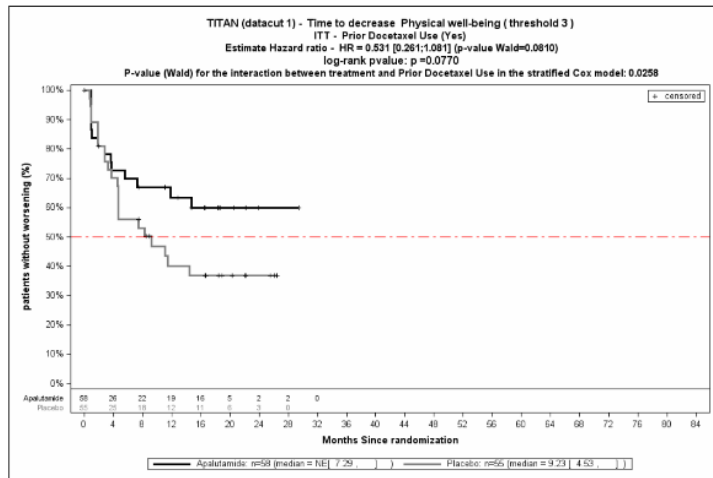


Abbildung 216: KM, FACT-P PWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Docetaxel Vorbehandlung Ja

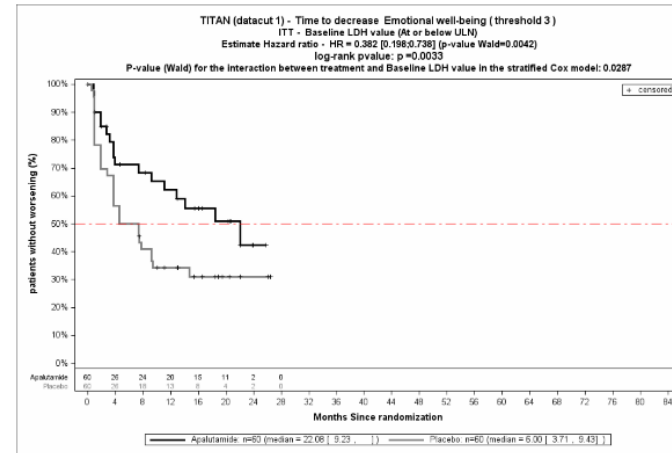


Abbildung 218:: KM, FACT-P EWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline LDH unter oder gleich dem Normalwert

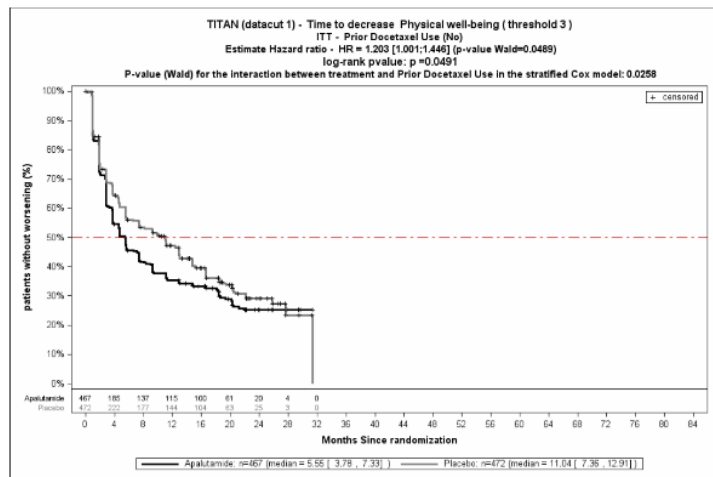


Abbildung 217: KM, FACT-P PWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Docetaxel Vorbehandlung Nein

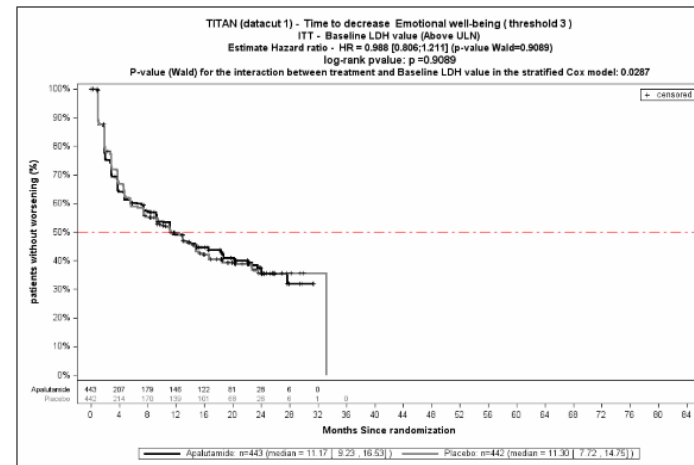


Abbildung 219: KM, FACT-P EWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline LDH über dem Normalwert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

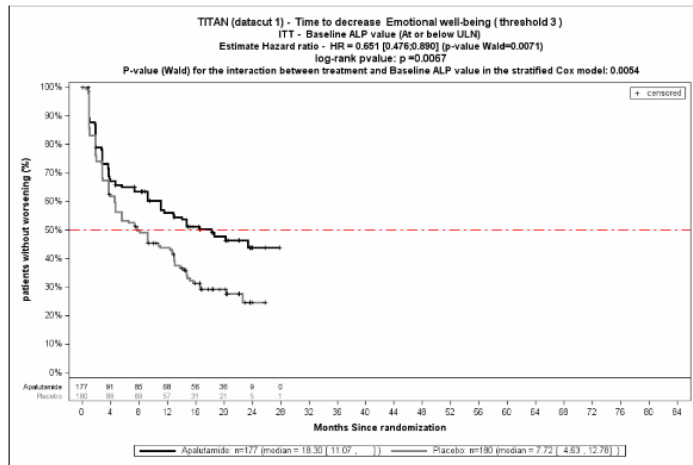


Abbildung 220: KM, FACT-P EWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline ALP unter oder gleich dem Normalwert

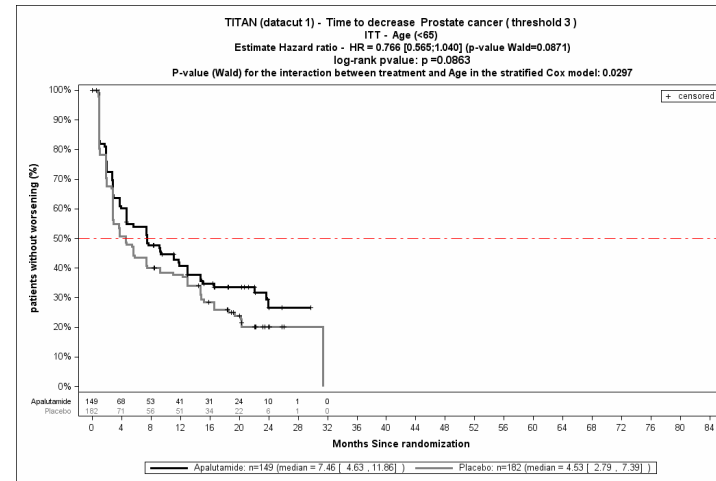


Abbildung 222: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Alter < 65

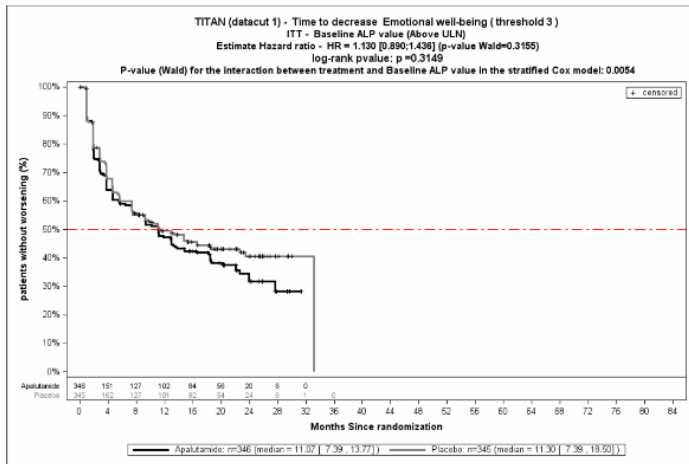


Abbildung 221: KM, FACT-P EWB, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline ALP über dem Normalwert

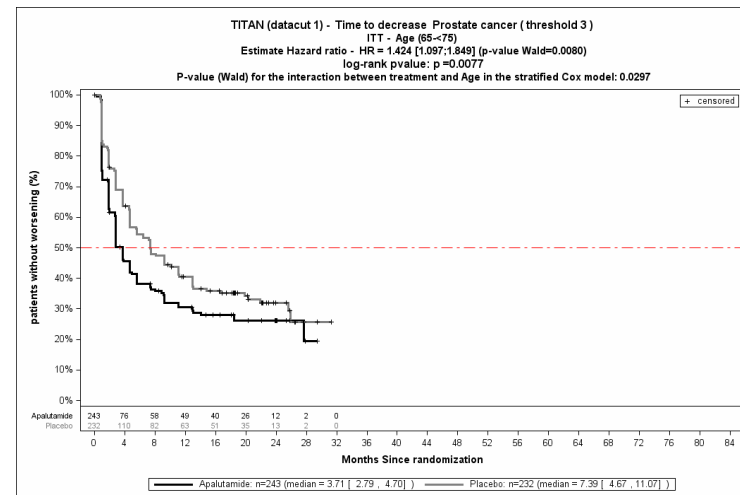


Abbildung 223: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Alter 65 bis < 75

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

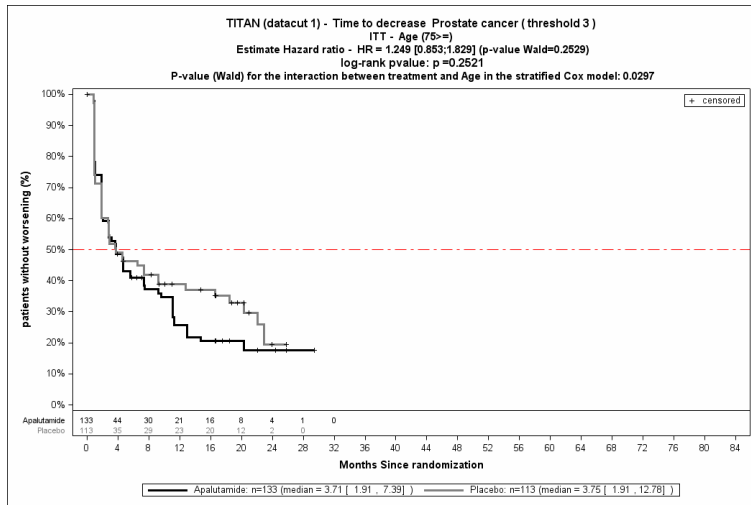


Abbildung 224: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Alter ≥ 75

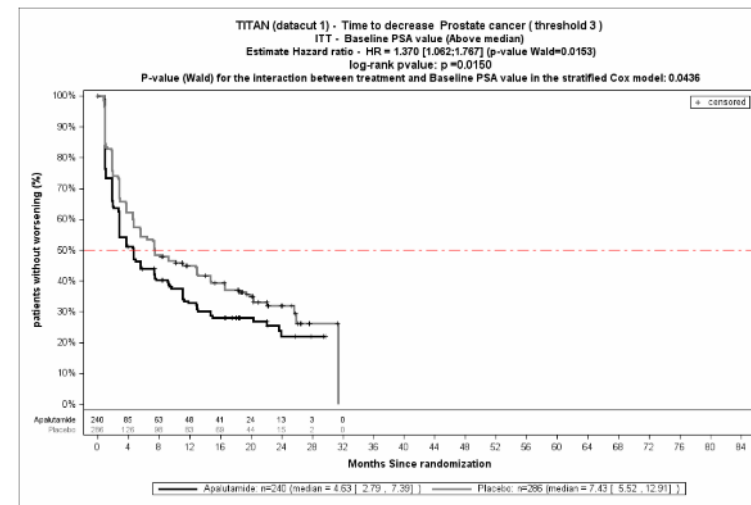


Abbildung 226: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline PSA-Wert über dem Median

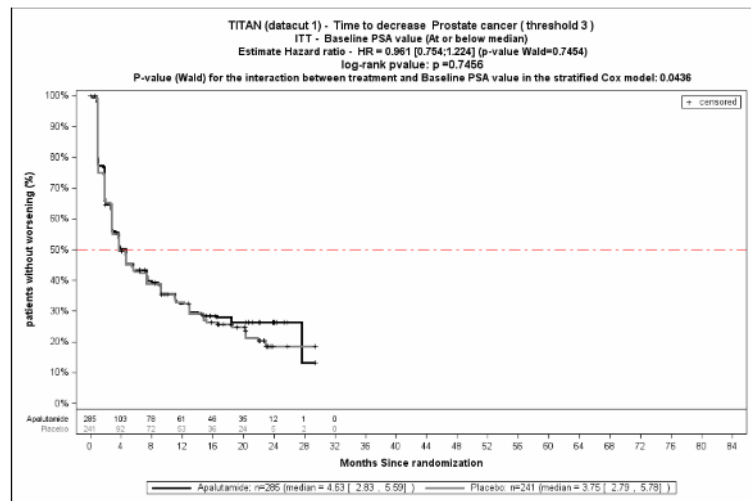


Abbildung 225: KM, FACT-P PCS, MCID 3, Verschlechterung – SG: Baseline PSA-Wert unter oder gleich dem Median

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-107: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskala TOI (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 5, 6 und 9) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>TOI - MCID 5</b>							
Alle		227/525 (43,2%)	8,51 [4,63; 12,91]	240/527 (45,5%)	3,71 [2,79; 5,55]	0,87 [0,72; 1,05] p=0,1510	NA
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	111/289 (38,4%)	12,95 [5,65; NA]	127/269 (47,2%)	3,71 [2,79; 5,58]	0,69 [0,53; 0,90] p=0,0071	0,0246
	Nein	116/236 (49,2%)	4,63 [2,79; 9,23]	113/258 (43,8%)	4,63 [2,69; 9,30]	1,13 [0,86; 1,49] p=0,3945	
<b>TOI – MCID 6</b>							
Alle		205/525 (39,0%)	12,91 [8,51; 18,50]	222/527 (42,1%)	5,62 [3,71; 11,07]	0,84 [0,69; 1,02] p=0,0736	NA
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	97/289 (33,6%)	22,11 [12,88; NA]	114/269 (42,4%)	7,39 [2,92; 14,82]	0,67 [0,51; 0,89] p=0,0061	0,0357
	Nein	108/236 (45,8%)	7,39 [3,68; 11,07]	108/258 (41,9%)	5,62 [2,83; 18,43]	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6187	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>TOI – MCID 5</b>							
Alle		284/525 (54,1%)	3,71 [2,79; 4,67]	293/527 (55,6%)	4,63 [3,71; 6,47]	1,01 [0,86; 1,20] p=0,8642	NA
Alter	< 65	79/149 (53,0%)	7,39 [3,71; 10,88]	119/182 (65,4%)	3,68 [1,94; 5,58]	0,65 [0,48; 0,87] p=0,0041	0,0044
	65- < 75	131/243 (53,9%)	2,79 [1,97; 4,60]	123/232 (53,0%)	7,39 [4,63; 10,78]	1,29 [1,00; 1,67] p=0,0483	
	≥ 75	74/133 (55,6%)	3,71 [1,87; 7,36]	51/113 (45,1%)	2,79 [1,91; 4,67]	1,12 [0,77; 1,64] p=0,5480	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>TOI – MCID 6</b>							
Alle		270/525 (51,4%)	4,63 [3,71; 7,39]	281/527 (53,3%)	7,39 [5,32; 9,23]	1,03 [0,87; 1,22] p=0,7471	NA
Alter	< 65	71/149 (47,7%)	10,12 [7,39; 14,75]	112/182 (61,5%)	5,58 [3,71; 7,42]	0,64 [0,47; 0,88] p=0,0054	0,0028
	65- < 75	125/243 (51,4%)	3,71 [2,79; 4,67]	119/232 (51,3%)	9,23 [5,58; 12,91]	1,29 [1,00; 1,67] p=0,0540	
	≥ 75	74/133 (55,6%)	3,19 [1,91; 5,55]	50/113 (44,2%)	4,60 [1,91; 9,23]	1,18 [0,81; 1,73] p=0,3833	
Ethnie	Weiß	162/354 (45,8%)	7,85 [3,88; 11,07]	183/365 (50,1%)	7,39 [4,67; 9,27]	0,86 [0,69; 1,07] p=0,1766	0,0267
	Schwarz	4/10 (40,0%)	6,88 [2,79; 22,05]	4/9 (44,4%)	4,65 [0,89; NA]	0,39 [0,04; 3,78] p=0,4148	
	Asiatischer Herkunft	78/119 (65,5%)	2,79 [1,91; 4,63]	70/110 (63,6%)	7,39 [3,78; 11,07]	1,40 [1,00; 1,96] p=0,0482	
	Andere Ethnie	26/42 (61,9%)	2,38 [0,99; 4,67]	24/43 (55,8%)	9,23 [1,87; 16,66]	1,61 [0,87; 2,97] p=0,1259	
<b>TOI – MCID 9</b>							
Alle		235/525 (44,8%)	11,04 [7,39; 14,75]	234/527 (44,4%)	11,99 [9,23; 14,75]	1,03 [0,85; 1,23] p=0,7873	NA
Alter	< 65	63/149 (42,3%)	16,59 [9,33; 25,73]	96/182 (52,7%)	9,23 [5,62; 12,91]	0,65 [0,47; 0,90] p=0,0101	0,0095
	65- < 75	109/243 (44,9%)	6,50 [4,60; 12,91]	96/232 (41,4%)	14,75 [9,27; 23,95]	1,35 [1,02; 1,79] p=0,0334	
	≥ 75	63/133 (47,4%)	9,27 [4,63; 16,59]	42/113 (37,2%)	9,23 [4,60; 20,27]	0,99 [0,66; 1,50] p=0,9716	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, TOI = Trial Outcome Index a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)						

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Trial Outcome Index - MCID 5 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe Nur Knochenmetastasen zur Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0246. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,69 [0,53; 0,90] p=0,0071). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,86; 1,49] p=0,3945). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Trial Outcome Index - MCID 6 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe Nur Knochenmetastasen zur Baseline ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0357. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,51; 0,89] p=0,0061). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,81; 1,42] p=0,6187). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Trial Outcome Index - MCID 5 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0044. In der Kategorie < 65 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,48; 0,87] p=0,0041). In der Kategorie 65- < 75 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [1,00; 1,67] p=0,0483). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio

kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,77; 1,64] p=0,5480). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Trial Outcome Index - MCID 6 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0028. In der Kategorie < 65 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,64 [0,47; 0,88] p=0,0054). In der Kategorie 65- < 75 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [1,00; 1,67] p=0,0540). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,81; 1,73] p=0,3833). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Trial Outcome Index - MCID 6 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0267. In der Kategorie *Weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,69; 1,07] p=0,1766). In der Kategorie *Schwarz* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,39 [0,04; 3,78] p=0,4148). In der Kategorie *Asiatischer Herkunft* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,40 [1,00; 1,96] p=0,0482). In der Kategorie *Andere Ethnie* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,61 [0,87; 2,97] p=0,1259). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Trial Outcome Index - MCID 9 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0095. In der Kategorie < 65 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,47; 0,90] p=0,0101). In der Kategorie 65- < 75 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,35 [1,02; 1,79] p=0,0334). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,66; 1,50] p=0,9716). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

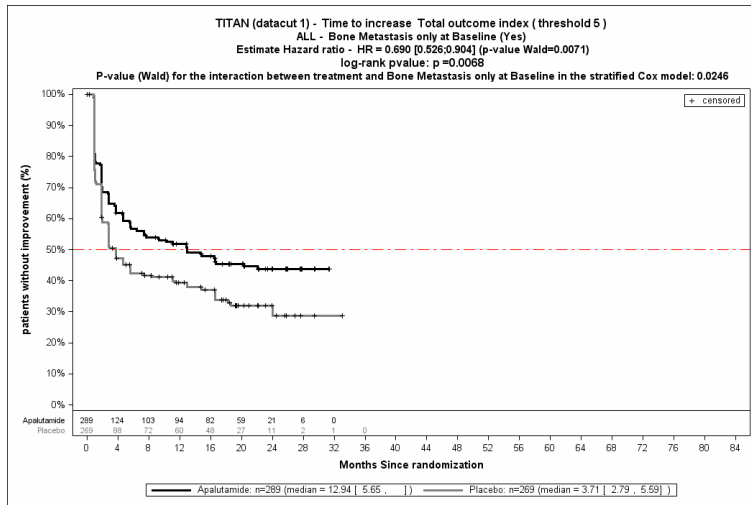


Abbildung 227: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verbesserung – Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja

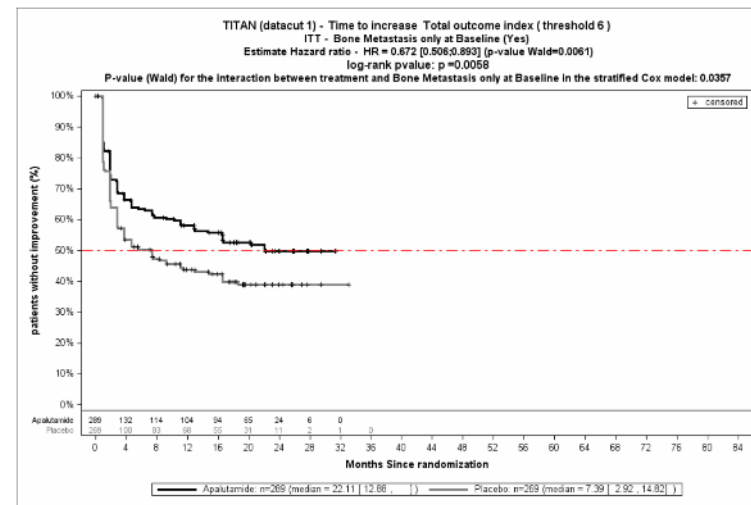


Abbildung 229: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verbesserung – Nur Knochenmetastasen zur Baseline: Ja

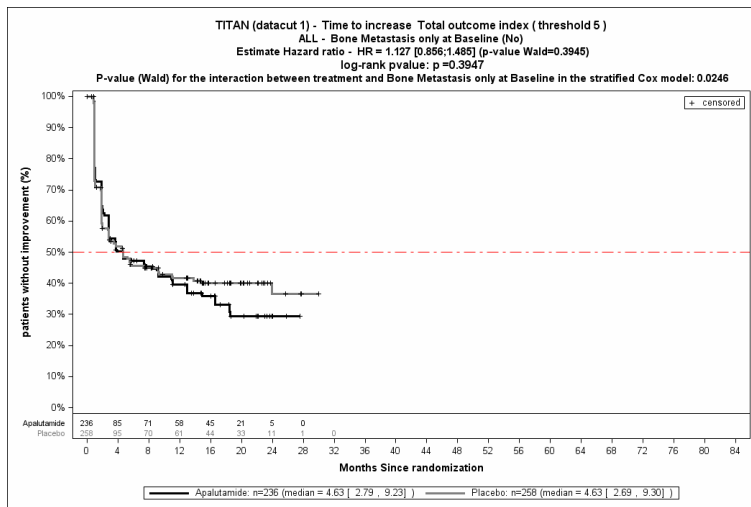


Abbildung 228: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verbesserung – Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein

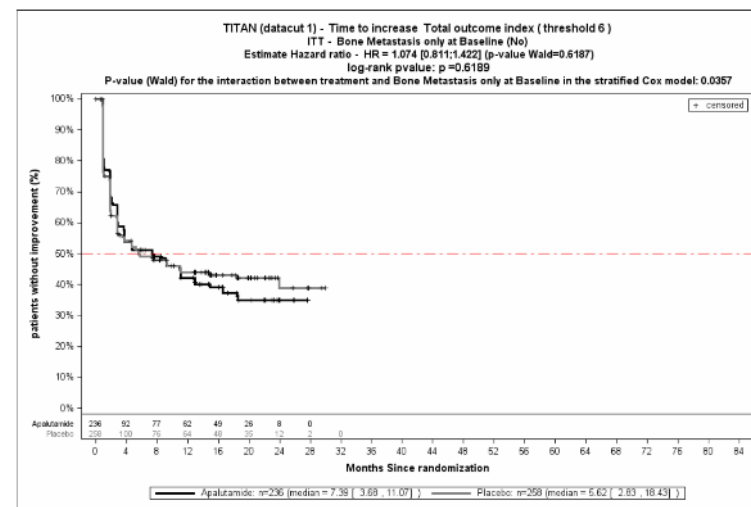


Abbildung 230: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verbesserung – Nur Knochenmetastasen zur Baseline: Nein



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

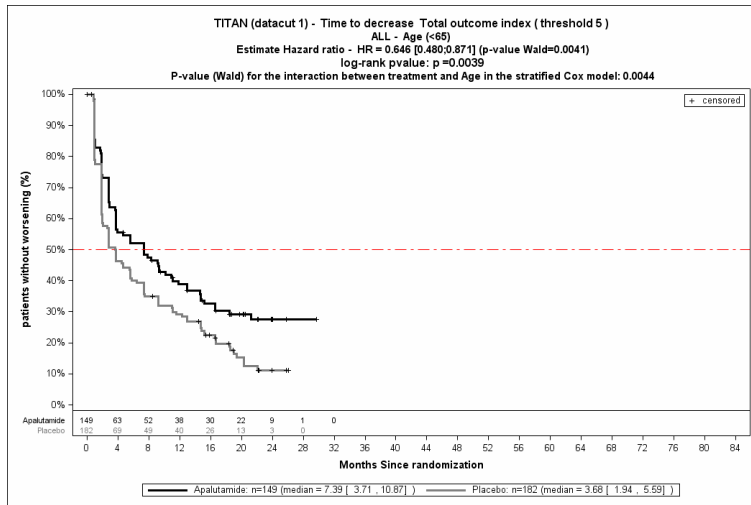


Abbildung 231: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verschlechterung – Alter < 65

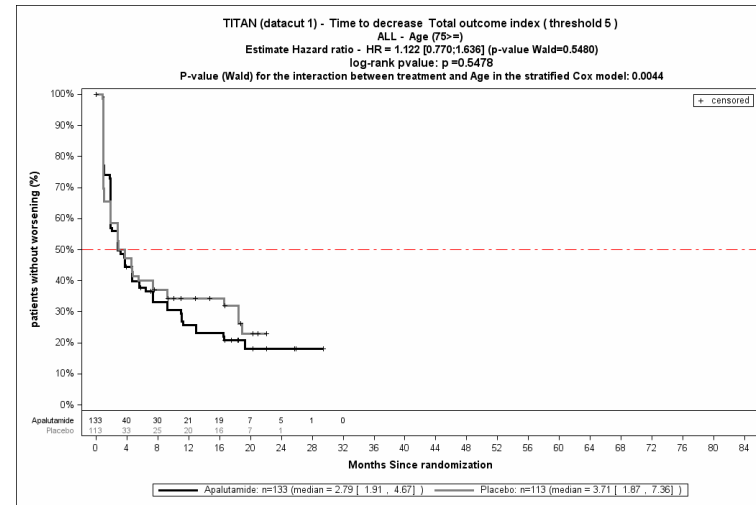


Abbildung 233: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verschlechterung – Alter ≥ 75

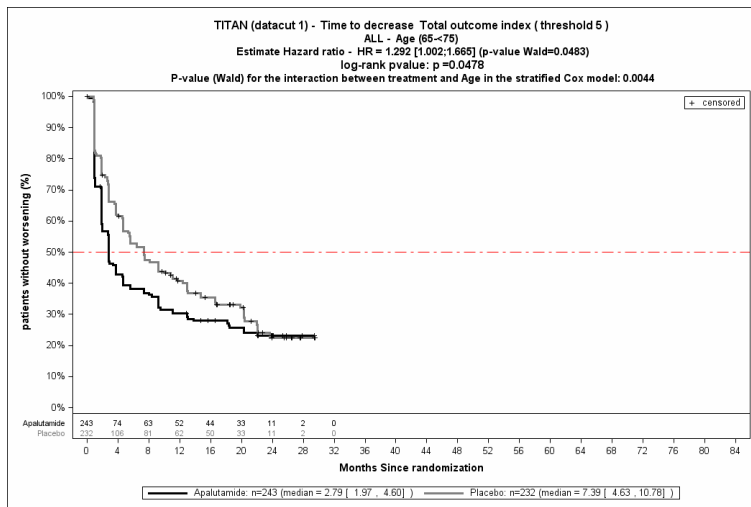


Abbildung 232: KM, FACT-P, TOI, MCID 5, Verschlechterung – Alter 65 bis < 75

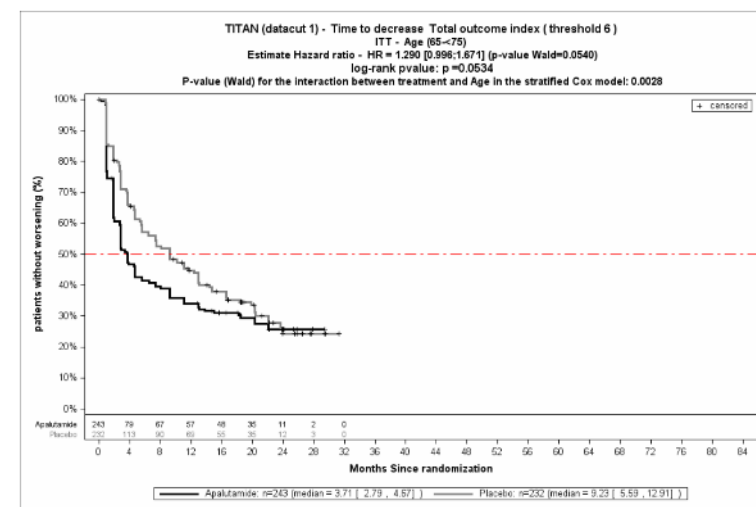


Abbildung 234: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Alter < 65

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

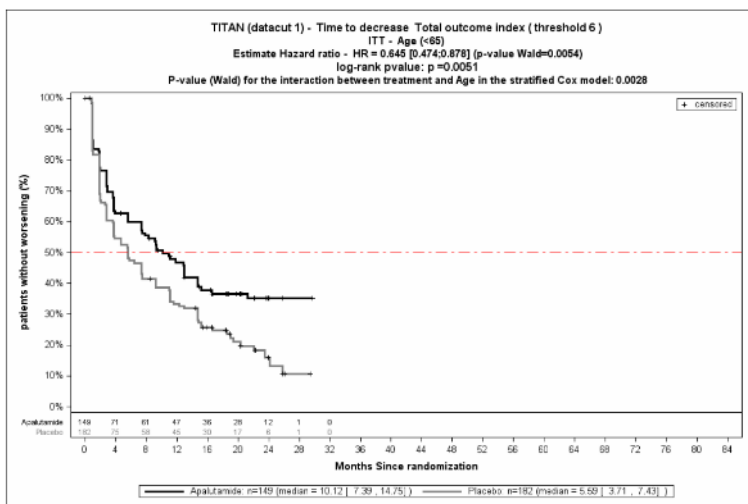


Abbildung 235: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Alter 65 bis < 75

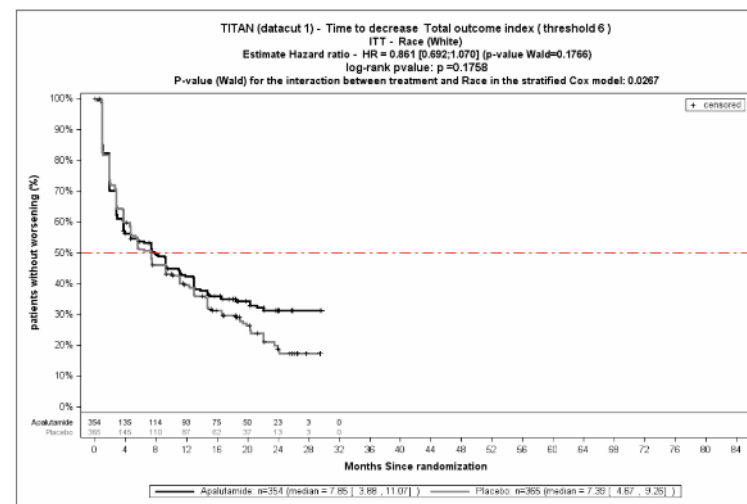


Abbildung 237: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Ethnie: weiß

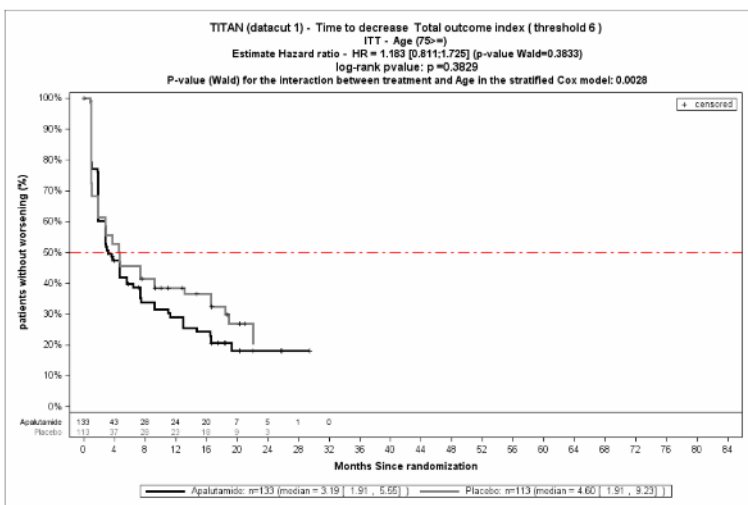


Abbildung 236: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Alter ≥ 75

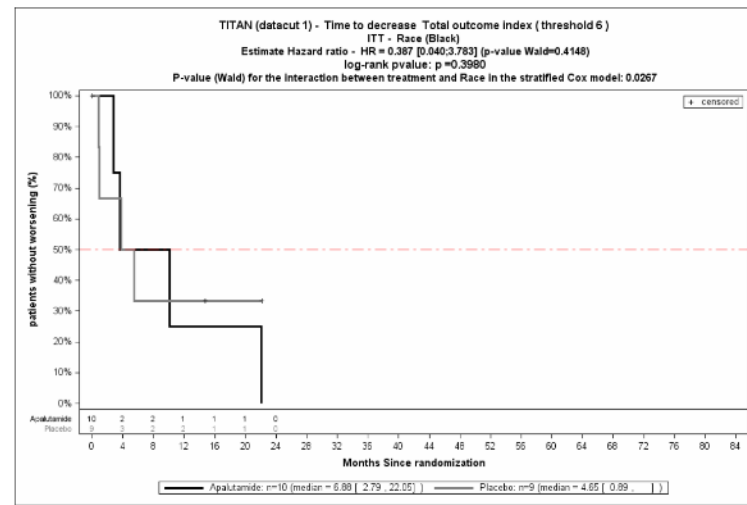


Abbildung 238: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Ethnie: schwarz

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

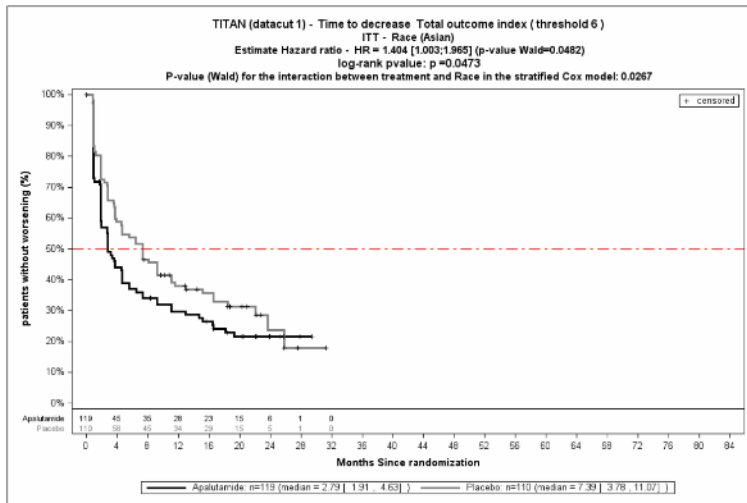


Abbildung 239: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Ethnie: asiatische Herkunft

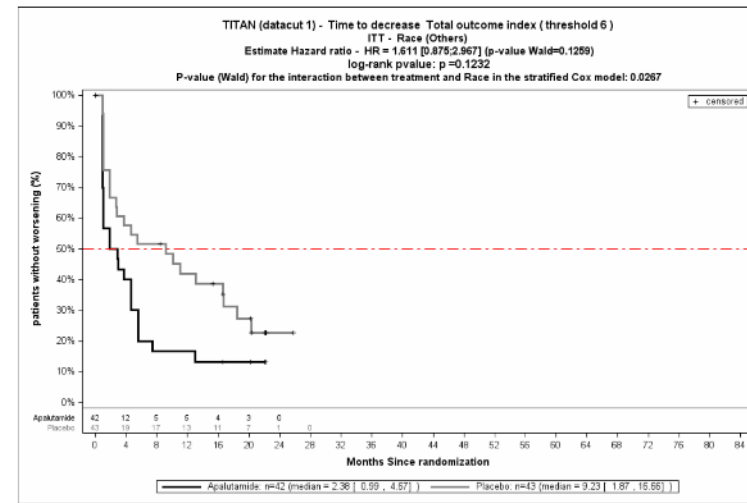


Abbildung 241: KM, FACT-P, TOI, MCID 9, Verschlechterung – Alter < 65

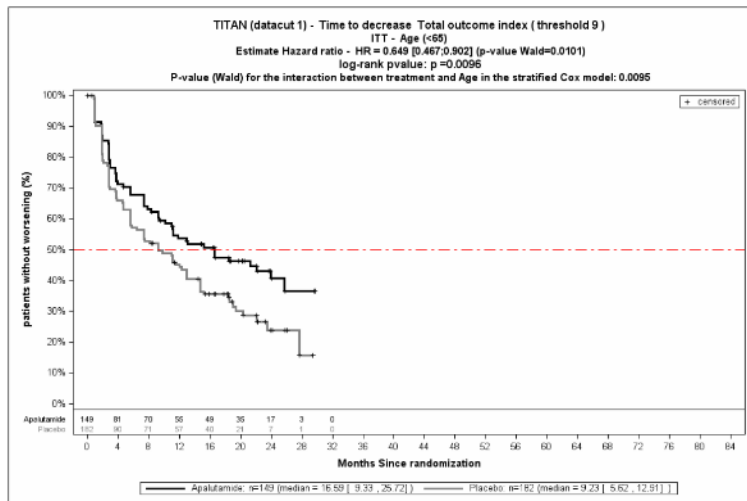


Abbildung 240: KM, FACT-P, TOI, MCID 6, Verschlechterung – Ethnie: andere Ethnie

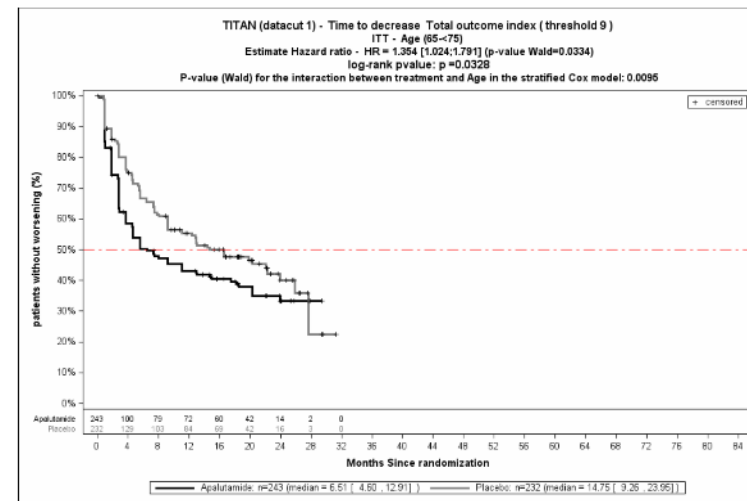


Abbildung 242: KM, FACT-P, TOI, MCID 9, Verschlechterung – Alter 65 bis < 75

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

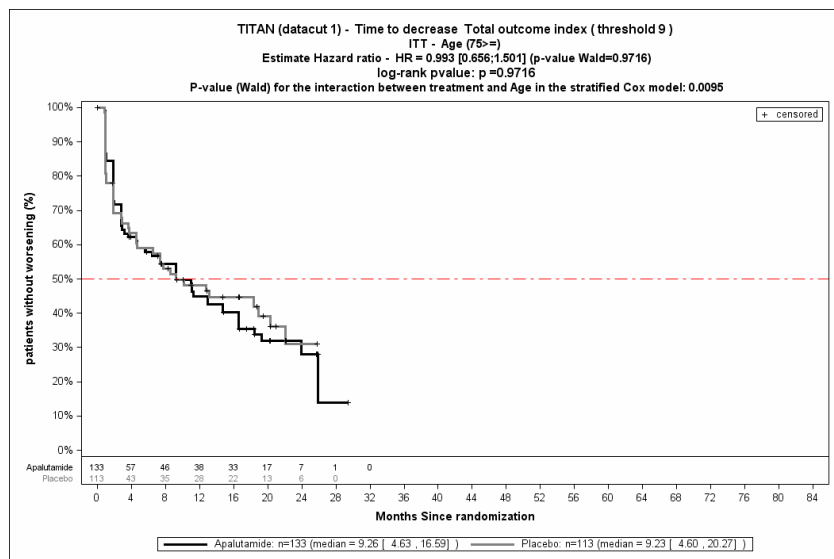


Abbildung 243: KM, FACT-P, TOI, MCID 9, Verschlechterung – Alter ≥ 75

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-108: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskala PRS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 2 und 3) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>							
<b>Schmerz-spezifische Subskala – MCID 2</b>							
Alle		263/525 (50,1%)	4,67 [3,71; 7,39]	267/527 (50,7%)	6,50 [4,63; 9,23]	1,02 [0,86; 1,21] p=0,8308	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	163/318 (51,3%)	4,63 [2,83; 6,47]	157/331 (47,4%)	7,39 [4,63; 9,92]	1,19 [0,95; 1,49] p=0,1383	0,0304
	> 10	100/207 (48,3%)	4,67 [3,71; 12,98]	110/196 (56,1%)	5,58 [3,71; 9,23]	0,78 [0,59; 1,04] p=0,0860	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	90/177 (50,8%)	7,39 [3,75; 14,69]	105/180 (58,3%)	5,58 [2,83; 9,23]	0,76 [0,57; 1,02] p=0,0635	0,0418
	Nein	172/346 (49,7%)	4,63 [2,83; 5,55]	161/345 (46,7%)	7,39 [4,63; 10,38]	1,18 [0,95; 1,48] p=0,1411	
<b>Schmerz-spezifische Subskala – MCID 3</b>							
Alle		217/525 (41,3%)	12,95 [9,43; 16,66]	227/527 (43,1%)	12,91 [9,23; 15,15]	0,96 [0,80; 1,17] p=0,7049	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	136/318 (42,8%)	11,07 [7,39; 14,78]	131/331 (39,6%)	14,78 [11,04; 23,66]	1,16 [0,91; 1,49] p=0,2280	0,0215
	> 10	81/207 (39,1%)	16,66 [11,11; NA]	96/196 (49,0%)	11,07 [5,58; 14,42]	0,71 [0,53; 0,97] p=0,0303	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	72/177 (40,7%)	16,59 [11,11; NA]	92/180 (51,1%)	11,11 [5,78; 14,75]	0,74 [0,54; 1,01] p=0,0599	0,0382
	Nein	144/346 (41,6%)	11,07 [7,39; 14,98]	134/345 (38,8%)	14,75 [11,04; 24,41]	1,13 [0,89; 1,44] p=0,3034	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
ADT=Androgendeprivationstherapie, ALP=Alkalische Phosphatase, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)						

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerzbedingte Subskala - MCID 2 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0304. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,95; 1,49] p=0,1383). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,59; 1,04] p=0,0860). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerzbedingte Subskala - MCID 2 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ALP-Wert über dem Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0418. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,57; 1,02] p=0,0635). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,95; 1,48] p=0,1411). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerzbedingte Subskala - MCID 3 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Anzahl an Knochenläsionen* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0215. In der Kategorie  $\leq 10$  zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,91; 1,49] p=0,2280). In der Kategorie  $> 10$  zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,71 [0,53; 0,97] p=0,0303). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schmerzbedingte Subskala - MCID 3 - Verschlechterung* in der Analyse der Subgruppe *Baseline ALP-Wert über dem Normalwert* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0382. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,54; 1,01] p=0,0599). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,89; 1,44] p=0,3034). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

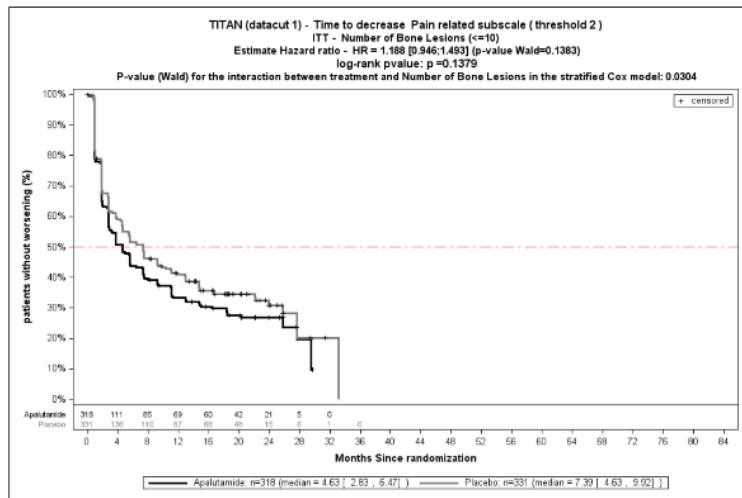


Abbildung 244: KM, FACT-P, PRS, MCID 2, Verschlechterung - Anzahl an Knochenläsionen  $\leq 10$

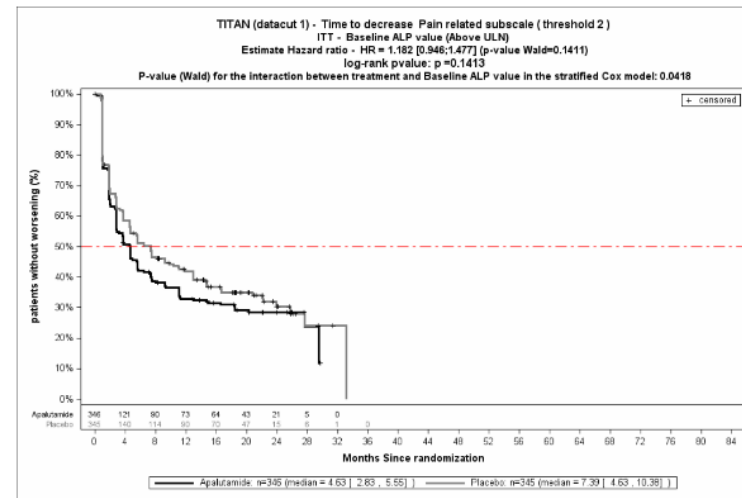


Abbildung 246: KM, FACT-P, PRS, MCID 2, Verschlechterung - Baseline ALP-Wert über dem Normalwert: Ja

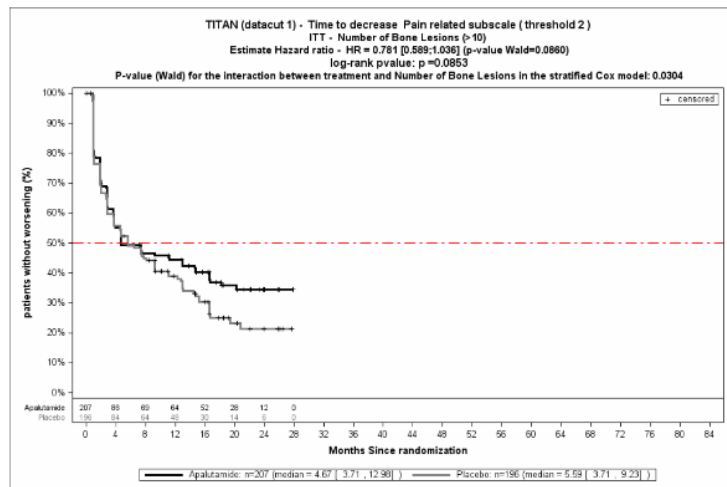


Abbildung 245: KM, FACT-P, PRS, MCID 2, Verschlechterung - Anzahl an Knochenläsionen  $> 10$

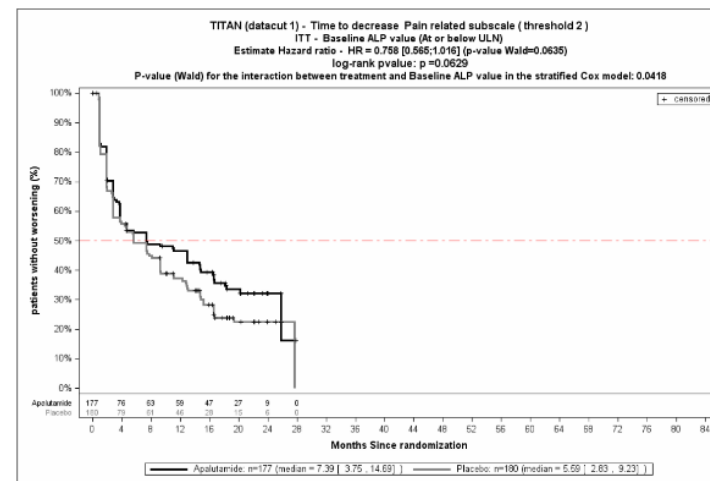


Abbildung 247: KM, FACT-P, PRS, MCID 2, Verschlechterung - Baseline ALP-Wert über dem Normalwert: Nein



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

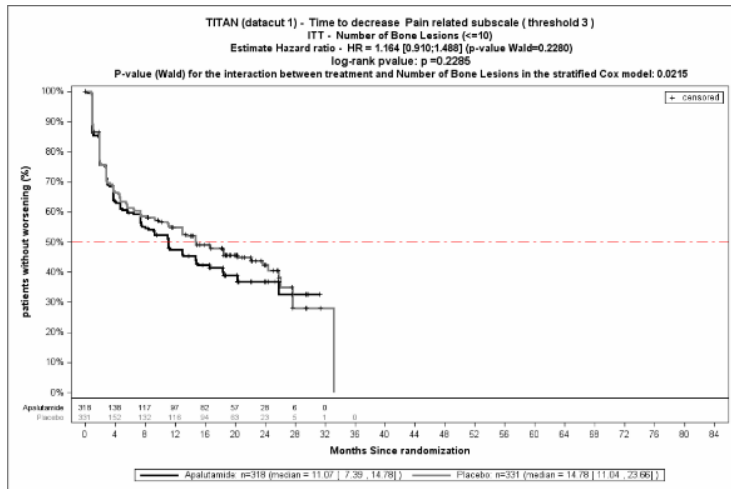


Abbildung 248:: KM, FACT-P, PRS, MCID 3, Verschlechterung - Anzahl an Knochenläsionen ≤ 10

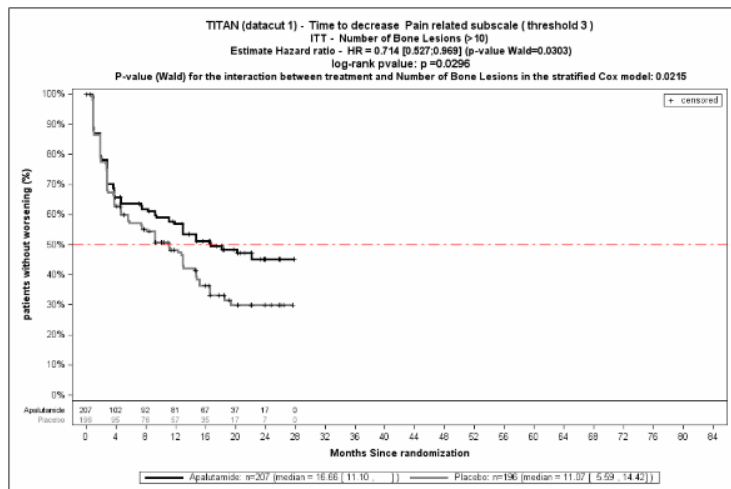


Abbildung 249: KM, FACT-P, PRS, MCID 3, Verschlechterung - Anzahl an Knochenläsionen > 10

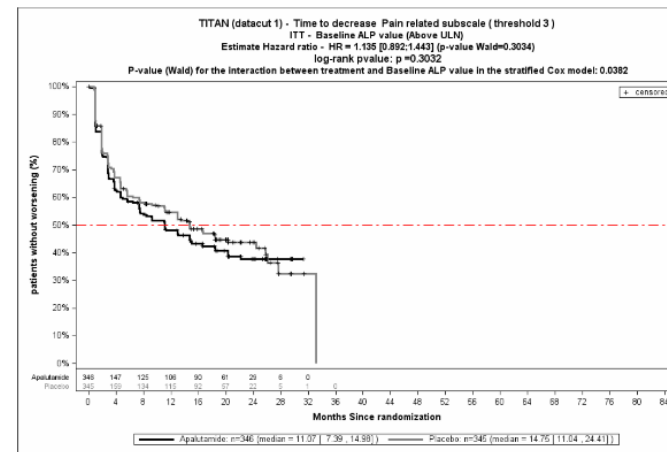


Abbildung 250: KM, FACT-P, PRS, MCID 3, Verschlechterung - Baseline ALP-Wert über dem Normalwert: Ja

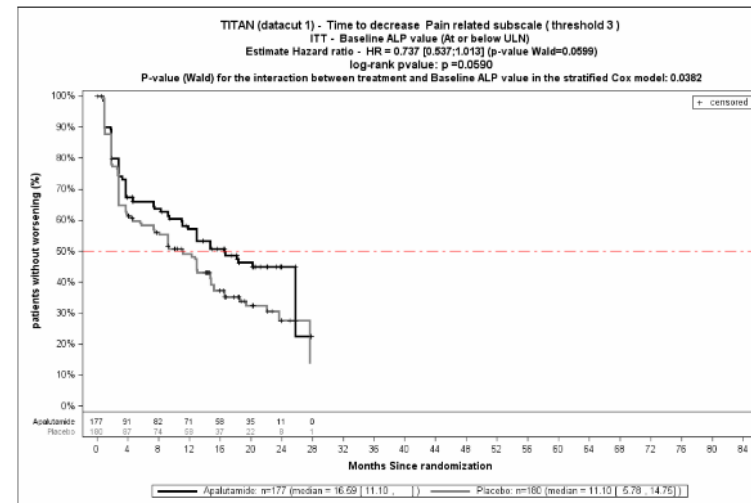


Abbildung 251: KM, FACT-P, PRS, MCID 3, Verschlechterung - Baseline ALP-Wert über dem Normalwert: Nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-109: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskala FACT-P Total (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 10) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>FACT-P Total - MCID 10</b>							
Alle		189/525 (36,0%)	18,43 [12,85; NA]	205/527 (38,9%)	14,72 [7,39; 18,46]	0,88 [0,72; 1,08] p=0,2070	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	11/47 (23,4%)	NA [2,79; NA]	14/38 (36,8%)	2,69 [1,15; NA]	0,47 [0,21; 1,06] p=0,0703	0,0492
	Nein	178/478 (37,2%)	16,59 [11,07; NA]	191/489 (39,1%)	14,75 [9,20; 22,11]	0,92 [0,75; 1,14] p=0,4450	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-P Total - MCID 10 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *lokalisierte Therapie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0492. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,21; 1,06] p=0,0703). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,92 [0,75; 1,14] p=0,4450). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

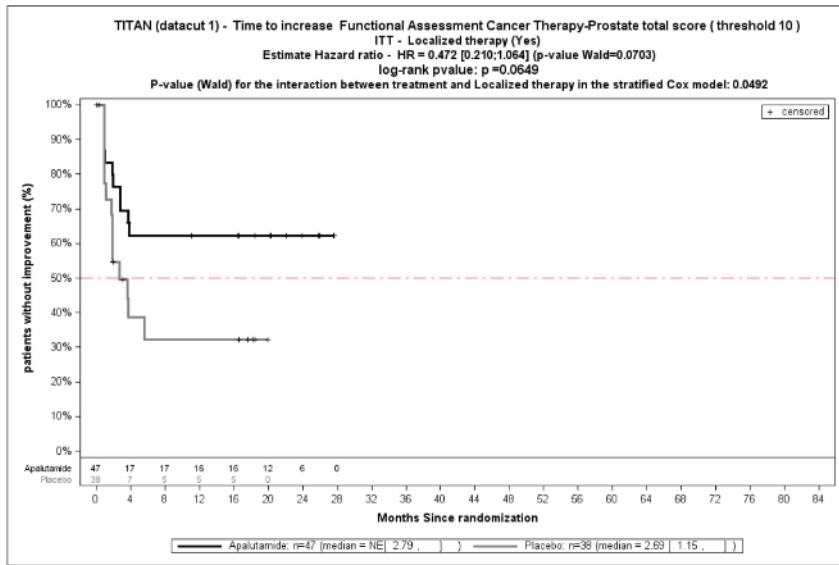


Abbildung 252: KM, FACT-P Total, MCID 10, Verbesserung – Lokalisierte Therapie: Ja

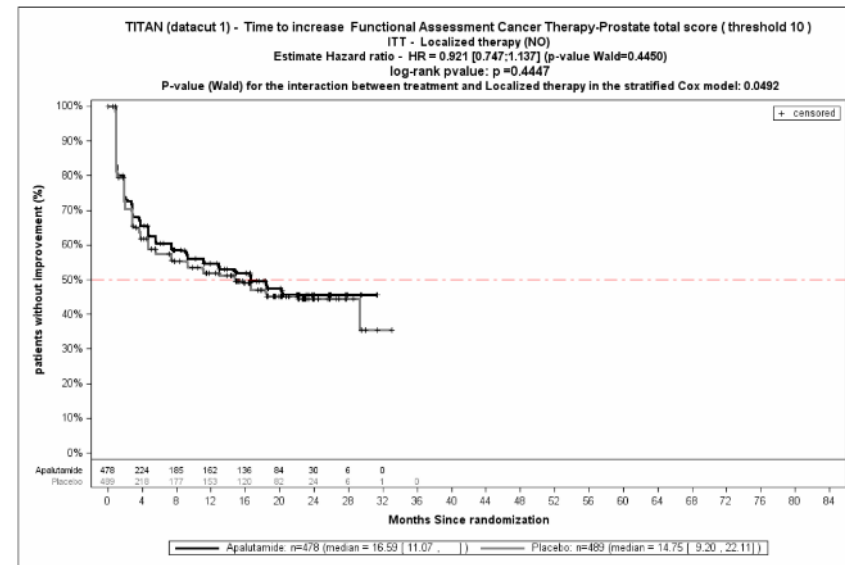


Abbildung 253: KM, FACT-P Total, MCID 10, Verbesserung – Lokalisierte Therapie: Nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-110: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P über die Subskala FACT-G (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung MCID 5, 7 und 9) aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>							
<b>FACT-G Total – MCID 9</b>							
Alle		169/525 (32,2%)	NA [18,40; NA]	192/527 (36,4%)	16,59 [11,07; NA]	0,85 [0,69; 1,05] p=0,1272	NA
Region	Europa/ Nordamerika	27/173 (15,6%)	NA [NA; NA]	47/173 (27,2%)	NA [7,39; NA]	0,55 [0,34; 0,89] p=0,0150	0,0492
	Rest der Welt	142/352 (40,3%)	18,43 [9,27; NA]	145/354 (41,0%)	14,82 [7,39; NA]	0,95 [0,75; 1,20] p=0,6474	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: ITT-Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *FACT-G Total - MCID 9 - Verbesserung* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0492. In der Kategorie *Europa/ Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,55 [0,34; 0,89] p=0,0150). In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,75; 1,20] p=0,6474). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

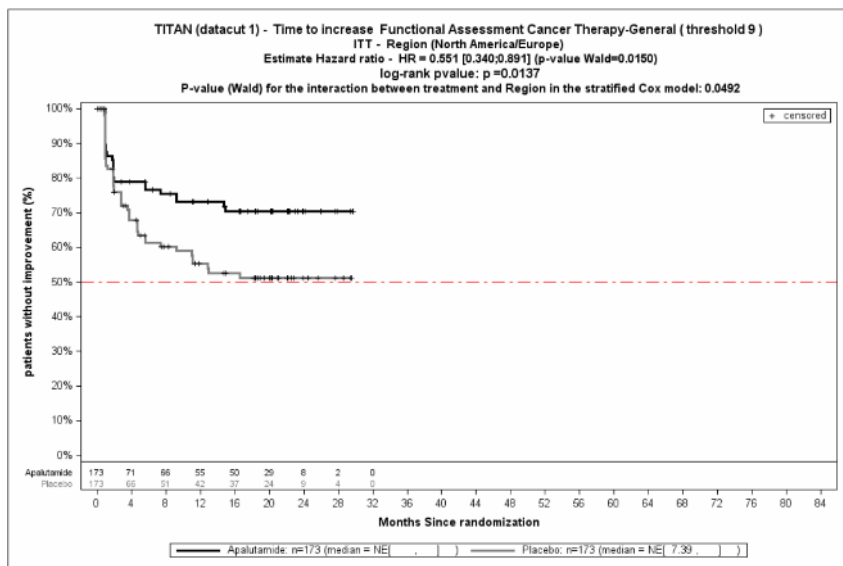


Abbildung 254: KM,FACT-P, FACT-G, MCID 9, Verbesserung – Region: Europa/Nordamerika

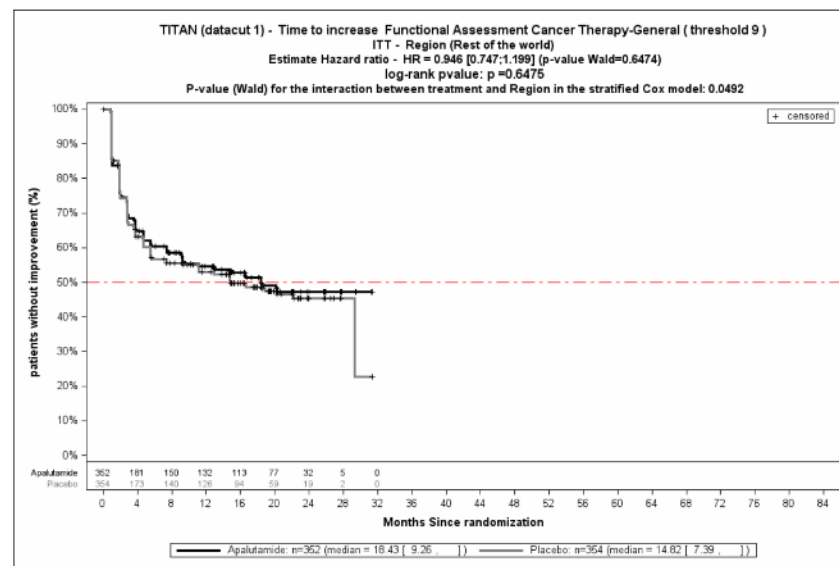


Abbildung 255: KM, FACT-P, FACT-G, MCID 9, Verbesserung – Region: Rest der Welt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenauswertung Verträglichkeit

##### 4.3.1.3.2.4.1 Subgruppen der Hauptkategorien der Verträglichkeit

###### 4.3.1.3.2.4.1.1 Subgruppenauswertung Verträglichkeit übergeordnet

Tabelle 4-111: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Verträglichkeit und den Hauptkategorien der Verträglichkeit

Subgruppe	Jegliche UE	Schwerwiegende UE	UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
Alter	0,1353	0,1009	0,8647	0,1768
Ethnie	0,215	0,1941	0,9924	0,1593
Region	0,964	<b>0,0196</b>	0,9287	0,4766
Baseline ECOG Performance Status	0,101	0,3971	0,3131	0,5684
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,9299	0,1771	0,7667	0,4642
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,9862	0,0803	0,3475	0,1333
Anzahl an Knochenläsionen	0,2793	0,2654	0,285	0,531
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,1313	0,4373	0,6271	<b>0,0469</b>
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,5006	0,6845	0,0503	0,5246
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,502	0,0706	0,8692	0,3032
Gleason Score bei Diagnose	0,8361	0,9716	0,9007	0,1464
Docetaxel Vorbehandlung	0,2555	0,5588	0,9175	0,3608
mHSPC	0,3192	0,8466	0,9331	0,7347
Lokalisierte Therapie	0,498	0,0627	0,9762	0,1945

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Jegliche UE	Schwerwiegende UE	UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, UE=Unerwünschtes Ereignis a: Safety Population b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)				

#### 4.3.1.3.2.4.1.2 Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte Verträglichkeit detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen

Tabelle 4-112: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) aus TITAN

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>							
Alle		223/524 (42,6%)	NA [23,46; NA]	222/527 (42,1%)	NA [20,27; NA]	0,99 [0,83; 1,20] p=0,9607	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	126/285 (44,2%)	23,46 [18,43; NA]	118/241 (49,0%)	16,82 [14,29; 22,21]	0,80 [0,62; 1,04] p=0,0928	0,0469
	Nein	97/239 (40,6%)	NA [25,43; NA]	104/286 (36,4%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,90; 1,57] p=0,2178	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA=Prostata-spezifisches Antigen

a: Safety Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad =3)* in der Analyse der *Subgruppe Baseline PSA-Wert über dem Median* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0469. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,62; 1,04] p=0,0928). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,90; 1,57] p=0,2178). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

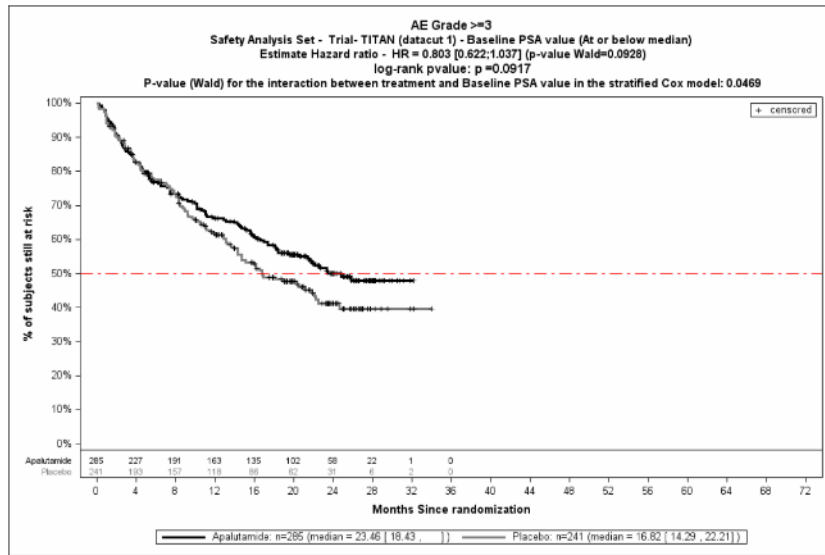


Abbildung 256: KM, Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SG Baseline PSA-wert über dem Median Ja

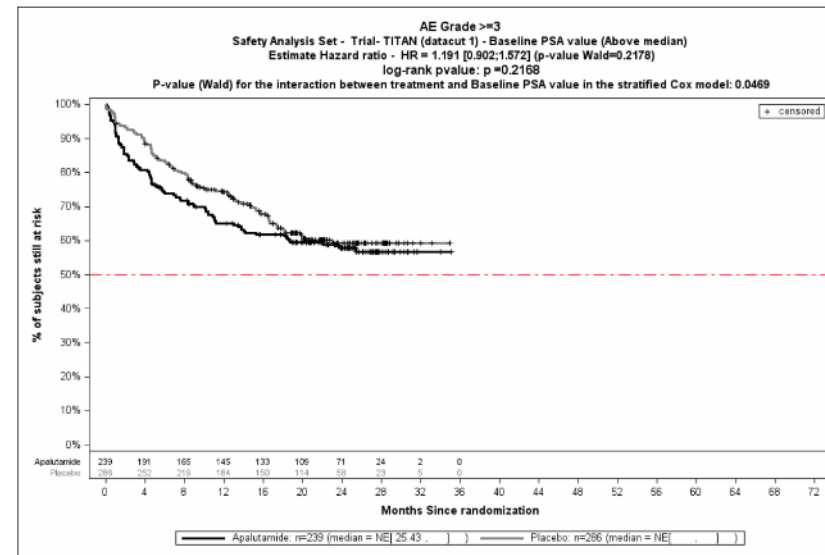


Abbildung 257: KM, Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – SG Baseline PSA-wert über dem Median nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-113: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Schwerwiegende UE aus TITAN

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Schwerwiegende UE</b>							
Alle		104/524 (19,8%)	NA [NA; NA]	107/527 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,70; 1,20] p=0,5157	NA
Region	Europa/ Nordamerika	27/173 (15,6%)	NA [NA; NA]	43/173 (24,9%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0233	0,0196
	Rest der Welt	77/351 (21,9%)	NA [NA; NA]	64/354 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4129	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: Safety Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0196. In der Kategorie *Europa/ Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,35; 0,93] p=0,0233). In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,82; 1,60] p=0,4129). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

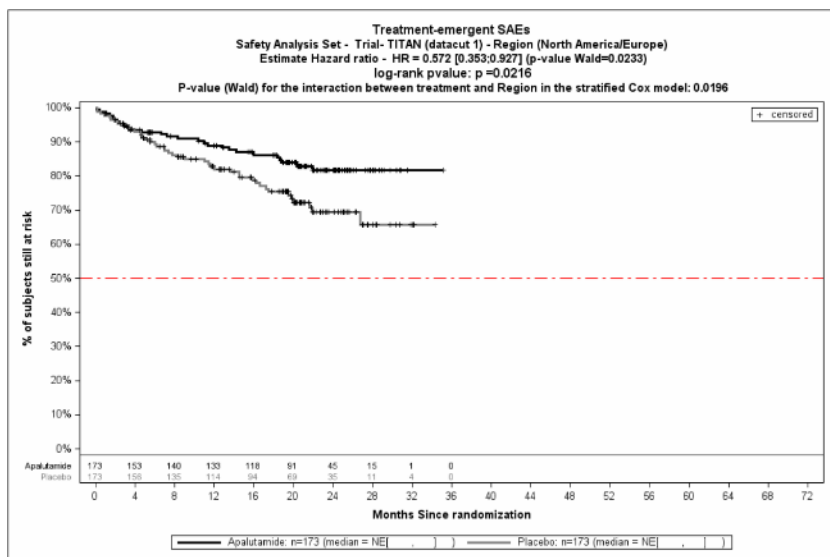


Abbildung 258: KM, Verträglichkeit – Schwerwiegende UE – SG Region Europa/ Nordamerika

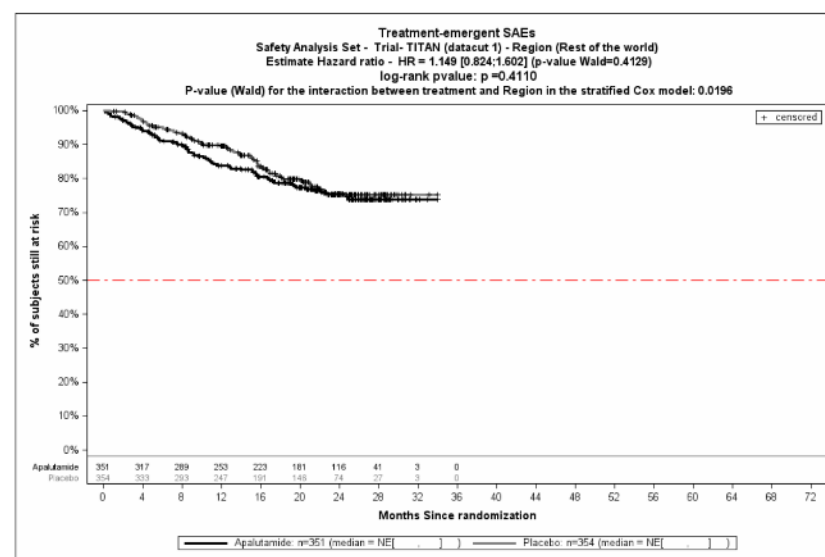


Abbildung 259: KM, Verträglichkeit – Schwerwiegende UE – SG Region Rest der Welt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.2.4.2 Subgruppen der Verträglichkeit auf Ebene SOC/ PT****4.3.1.3.2.4.2.1 Subgruppen der Verträglichkeit - Jegliche UE auf Ebene der SOC/ PT übergeordnet**

Tabelle 4-114: Tabelle Subgruppen – Jegliche UE auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm – Tabelle 1

Subgruppe	PT Knochenschmerzen a,b	PT Myalgie a,b	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes a,b	PT Ausschlag a,b	PT Pruritus a,b	PT Ausschlag generalisiert a,b	PT Ausschlag makulopapulös a,b	PT Alopezie a,b
Alter	0,5574	0,7587	0,9484	0,6766	0,3125	0,8897	0,2587	0,8727
Ethnie	0,5372	0,8071	0,0935	0,4909	0,8200	0,9444	1,0000	0,4320
Region	0,2933	0,1335	0,0650	0,1153	0,0966	0,4458	0,9908	0,7718
Baseline ECOG Performance Status	0,3107	0,8988	0,2322	0,0222	0,3255	0,5411	0,3064	0,9919
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,4921	0,9884	0,6175	0,2265	0,8832	0,9869	0,8854	0,9997
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,5554	0,9899	0,4450	0,5999	0,0954	0,4377	0,3937	0,9927
Anzahl an Knochenläsionen	0,5929	0,2846	0,1582	0,1870	0,2245	0,3769	0,5374	0,6476
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,9165	0,1883	0,4569	0,1833	0,6400	0,7133	0,2348	0,6847
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,7744	0,9327	0,2198	0,1162	0,1114	0,4986	0,9908	0,5010
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,8008	0,4340	0,1722	0,1783	0,0164	0,9251	0,3642	0,7614
Gleason Score bei Diagnose	0,7664	0,2228	0,4115	0,4640	0,3907	0,9885	0,6477	0,9941
Docetaxel Vorbehandlung	0,2917	0,5304	0,0630	0,1531	0,1793	0,4460	0,9932	0,2713
mHSPC	0,3290	0,2519	0,0193	0,1842	<b>0,0263</b>	0,1789	0,0584	0,3102

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	PT Knochenschmerzen a,b	PT Myalgie a,b	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes a,b	PT Ausschlag a,b	PT Pruritus a,b	PT Ausschlag generalisiert a,b	PT Ausschlag makulo- papulös a,b	PT Alopezie a,b
Lokalisierte Therapie	0,1689	0,3798	0,3387	0,6724	0,9861	0,9911	0,5437	0,9929

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PT=Preferred Term

a: Safety Population

b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-115: Tabelle Subgruppen – Jegliche UE auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm – Tabelle 2

Subgruppe	PT Erythem a,b	SOC Gefäßerkrankungen a,b	PT Hitzewallung a,b	PT Grippe a,b	SOC Stoffwechsel- und ernährungsstörungen a,b	PT Hypercholesterinämie a,b	Hyponatriämie a,b	SOC Untersuchungen a,b	PT Gewicht erhöht a,b
Alter	0,9937	0,9660	0,4229	0,8022	0,3838	0,9012	0,9747	<b>0,0004</b>	<b>0,0208</b>
Ethnie	1,0000	0,5417	0,6272	0,9987	0,7094	0,8798	0,9996	0,5319	0,9987
Region	0,3210	0,2879	0,1044	0,2500	0,3315	0,9044	0,9062	0,3114	0,7576
Baseline ECOG Performance Status	0,1385	0,0872	0,8643	0,4143	0,0482	0,3662	0,8261	0,6752	0,8987
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,9919	0,8637	0,2643	0,9876	0,5727	0,7002	0,9901	0,5481	0,9104
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,9931	0,9232	0,9066	0,8809	0,3491	0,2912	0,7830	0,8096	0,2241
Anzahl an Knochenläsionen	0,9916	0,3973	0,9066	0,2645	0,2428	0,3218	0,7790	0,1766	0,5014
Baseline PSA- Wert über dem Median	0,9906	0,1019	0,1251	0,3657	0,5946	0,1989	0,5490	0,8648	0,4063
Baseline LDH- Wert über dem Normalwert	0,9995	0,9751	0,8288	0,9903	0,5486	0,9994	0,9904	0,5911	0,7525
Baseline ALP- Wert über dem Normalwert	0,5011	0,7384	0,6247	0,2560	0,0155	0,4931	0,4738	0,0993	0,4885
Gleason Score bei Diagnose	0,6353	0,7514	0,9069	0,6580	0,3953	0,8113	0,2966	0,1857	0,4885

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	PT Erythem a,b	SOC Gefäßkrankunge n a,b	PT Hitzewallun g a,b	PT Gripp e a,b	SOC Stoffwechsel- und ernährungsstörun g a,b	PT Hypercholesterinämi e a,b	Hyponatriämi e a,b	SOC Untersuchunge n a,b	PT Gewicht erhöht a,b
Docetaxel Vorbehandlung	NA	0,9509	0,6031	0,9902	0,8400	NA	0,9936	0,9298	0,4741
mHSPC	0,9923	0,4407	0,7423	0,3273	0,7406	0,4828	0,5603	0,2350	0,0691
Lokalisierte Therapie	0,9994	0,5031	0,8210	0,9871	0,3285	0,9895	0,9903	0,3058	0,9780

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PT=Preferred Term

a: Safety Population

b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-116: Tabelle Subgruppen – Jegliche UE auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm – Tabelle 3

Subgruppe	PT Alaninaminotransferase erhöht a,b	PT Aspartataminotransferase a,b	PT Thyreotropin im Blut erhöht a,b	PT Geschmacksstörung a,b	PT Schwindelgefühl a,b	PT Epistaxis a,b	PT Anämie a,b	PT Hypothyreose a,b
Alter	0,5582	0,8968	0,9999	0,9999	0,4677	0,7227	0,1542	0,9980
Ethnie	0,9888	0,9669	1,0000	0,9758	0,7417	0,9026	0,2404	1,0000
Region	0,6725	0,8404	0,9930	0,5408	0,9377	0,5452	0,1581	0,9891
Baseline ECOG Performance Status	0,5670	0,6303	0,4406	0,0840	0,5619	0,9402	<b>0,0188</b>	0,8849
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	<b>0,0351</b>	0,9487	0,9914	0,9916	0,6667	0,9916	0,5643	0,9907
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	<b>0,0102</b>	0,2720	0,9919	0,5652	0,1285	0,8174	0,0821	0,7460
Anzahl an Knochenläsionen	0,0860	0,6025	0,5441	0,1911	0,4807	0,8006	0,1000	0,9905
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,0633	0,1034	0,9950	0,2018	0,8629	0,2347	0,8363	0,8830
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,3645	0,6793	0,9995	0,9915	0,6926	0,2886	0,2813	0,9923
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,2341	0,6959	0,9917	0,7089	0,7890	0,5685	0,4456	0,8839
Gleason Score bei Diagnose	0,8826	0,8265	0,6715	0,9915	0,1232	0,9917	0,1714	0,4110
Docetaxel Vorbehandlung	0,8810	0,9852	0,9932	0,9898	0,2175	0,3025	0,4205	0,9909
mHSPC	0,4326	0,4704	0,9903	0,8299	0,0583	0,9902	0,8476	0,2840



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	PT Alaninaminotransferase erhöht a,b	PT Aspartataminotransferase a,b	PT Thyreotropin im Blut erhöht a,b	PT Geschmacksstörung a,b	PT Schwindelgefühl a,b	PT Epistaxis a,b	PT Anämie a,b	PT Hypothyreose a,b
Lokalisierte Therapie	0,9854	0,9996	0,9922	0,9930	0,4806	0,9997	0,2444	0,9925

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PT=Preferred Term

a: Safety Population

b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

#### 4.3.1.3.2.4.2.2 Subgruppen der Verträglichkeit - Jegliche UE auf Ebene der SOC/ PT detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen

Tabelle 4-117: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE PT Pruitus aus TITAN

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE PT Pruitus</b>							
Alle		56/524 (10,7%)	NA [NA; NA]	24/527 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,304 [1,43; 3,72] p=0,0006	NA
mHSPC	Low Volume	16/199 (8,0%)	NA [NA; NA]	13/192 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,10[0,53; 2.30] p=0,7981	0,0263
	High Volume	40/325 (12,3%)	NA [NA; NA]	11/335 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,582 [1,835; 6.995] p=0,0002	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: Safety Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)						

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt Verträglichkeit *Jegliche UE PT Pruitus* in der Analyse der Subgruppe mHSPC ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,263. In der Kategorie Low Volume zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10[0,53; 2.30] p=0,7981). In der Kategorie High Volume zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,582 [1,835; 6.995] p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

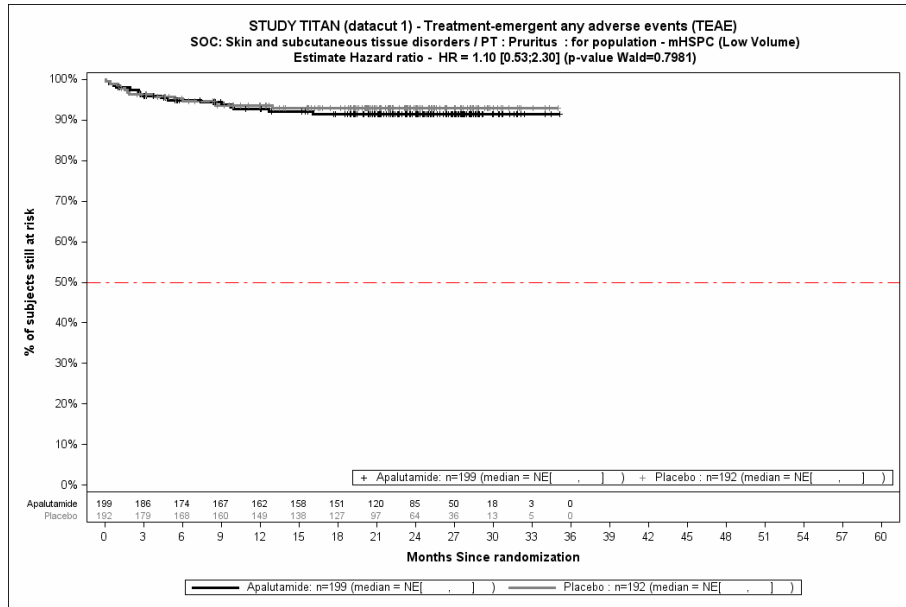


Abbildung 260: M, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Pruitus – SG mHSPC Low Volume

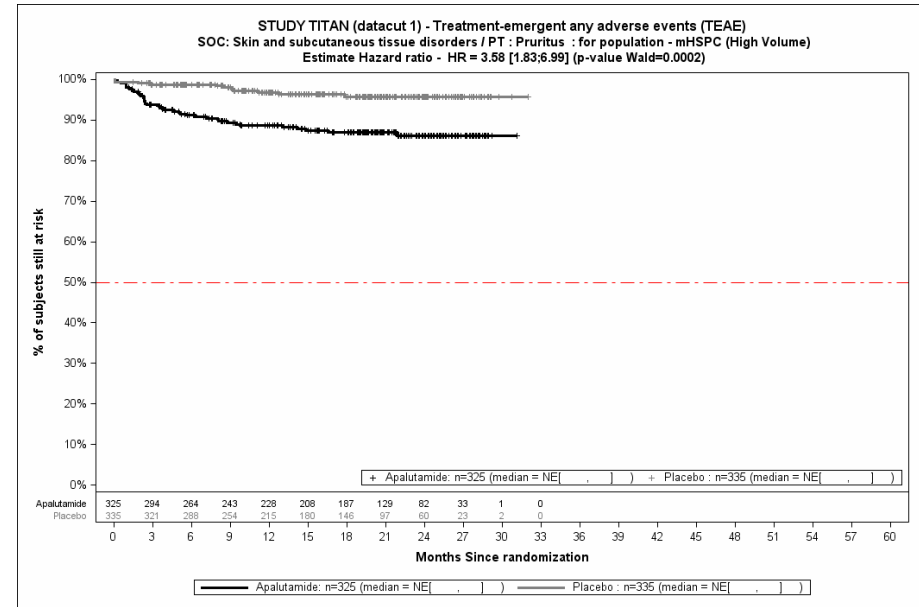


Abbildung 261: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Pruitus – SG mHSPC High Volume

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-118: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE SOC Untersuchungen aus TITAN

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE SOC Untersuchungen</b>							
Alle		141/524 (26,9%)	NA [NA; NA]	187/527 (35,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,55; 0,86] p=0,0008	NA
Alter	< 65	33/148 (22,3%)	NA [NA; NA]	82/182 (45,1%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,23; 0,52] p=0,0001	0,0004
	65- < 75	71/243 (29,2%)	NA [NA; NA]	75/232 (32,3%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,66; 1,26] p=0,5622	
	≥ 75	37/133 (27,8%)	NA [NA; NA]	30/113 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,65; 1,72] p=0,8371	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n=Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: Safety Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt Verträglichkeit *Jegliche UE SOC Untersuchungen* in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0004. In der Kategorie < 65 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=,35 [0,23; 0,52] p=0,0001). In der Kategorie 65- < 75 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,66; 1,26] p=0,5622). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,65; 1,72] p=0,8371). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

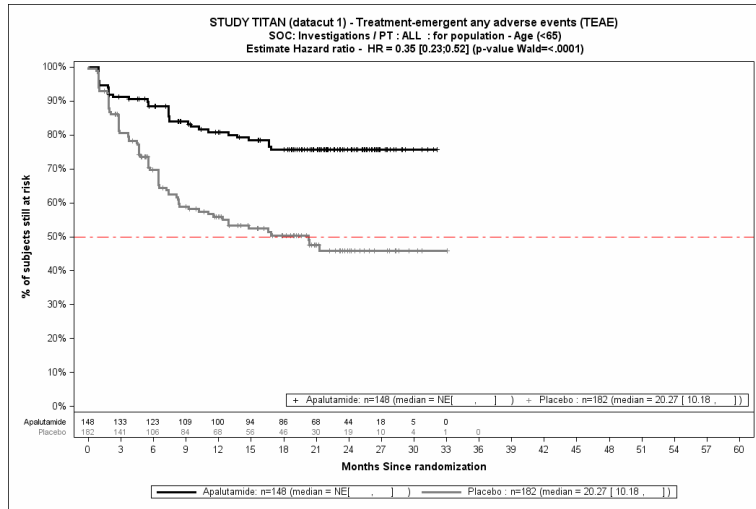


Abbildung 262: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE SOC Untersuchungen – SG Alter < 65

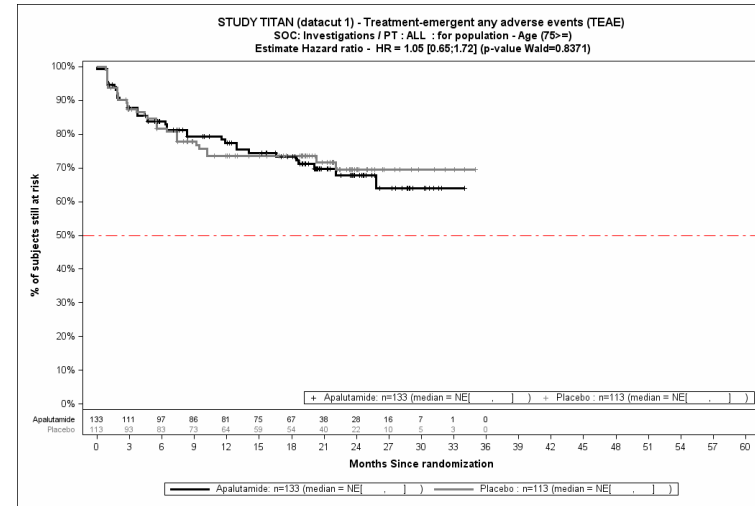


Abbildung 264: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE SOC Untersuchungen – SG Alter ≥ 75

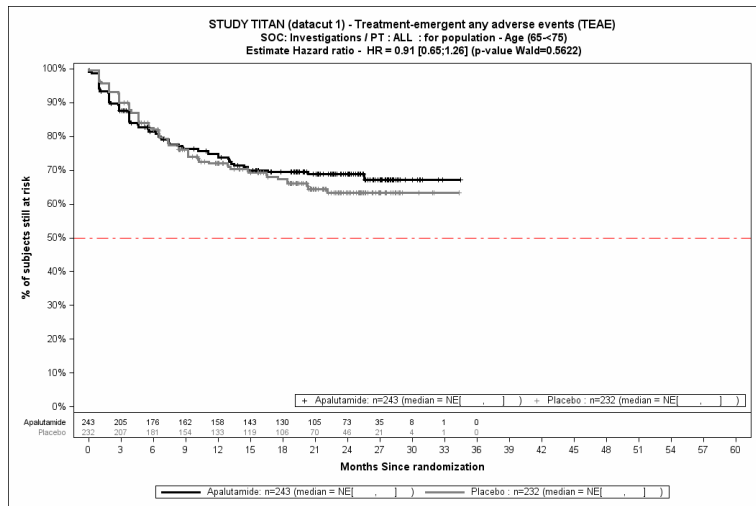


Abbildung 263: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE SOC Untersuchungen – SG Alter 65- < 75

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-119: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE PT Gewicht aus TITAN

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE PT Gewicht erhöht</b>							
Alle		54/524 (10,3%)	NA [NA; NA]	89/527 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,389; 0,77] p=0,0005	NA
Alter	< 65	14/148 (9,5%)	NA [NA; NA]	42/182 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,17; 0,57] p=0,0002	0,0208
	65- < 75	31/243 (12,8%)	NA [NA; NA]	31/232 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,56; 1,53] p=0,7656	
	≥ 75	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	16/113 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,19; 0,97] p=0,0411	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n=Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: Safety Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt Verträglichkeit *Jegliche UE PT Gewicht erhöht* in der Analyse der Subgruppe *Alter* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0208. In der Kategorie < 65 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,31 [0,17; 0,57] p=0,0002). In der Kategorie 65- < 75 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,563; 1,53] p=0,7656). In der Kategorie ≥ 75 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,43 [0,19; 0,97] p=0,0411). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

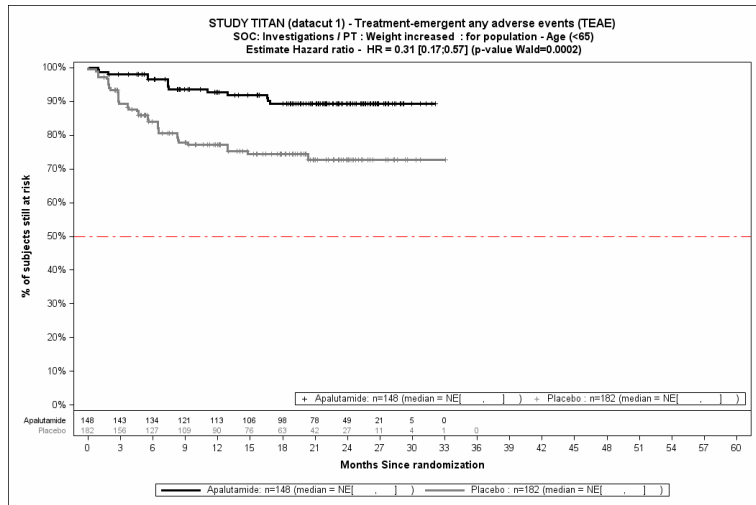


Abbildung 265: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Gewicht erhöht – SG Alter < 65

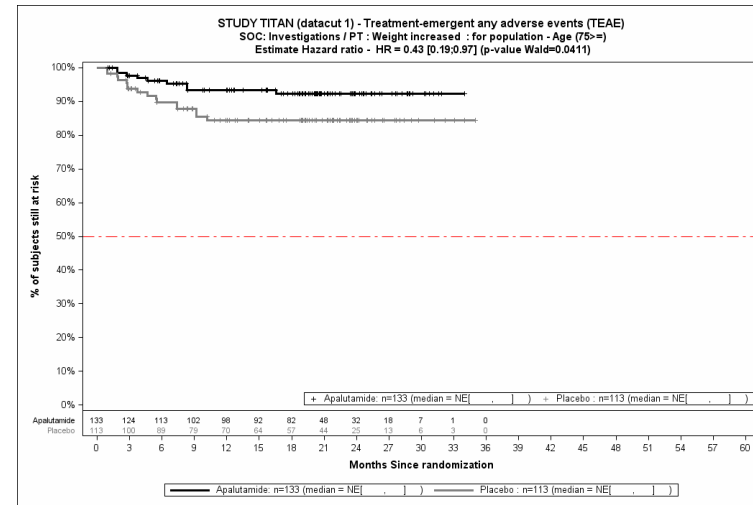


Abbildung 267: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Gewicht erhöht – SG Alter ≥ 75

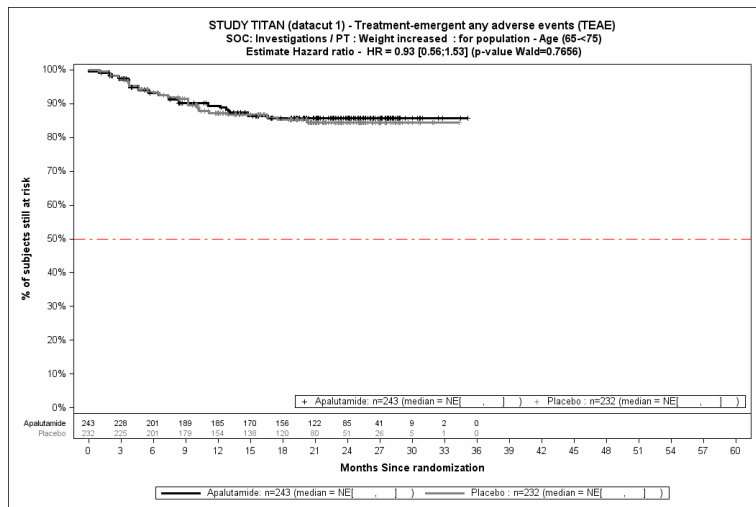


Abbildung 266: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Gewicht erhöht – SG Alter 65- < 75

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-120: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht aus TITAN

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht</b>							
Alle		24/524 (4,6%)	NA [NA; NA]	40/527 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,35; 0,98] p=0,0396	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA]	4/72 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,98 [0,56; 7,08] p=0,2917	0,0351
	Nein	18/468 (3,8%)	NA [NA; NA]	36/455 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,26; 0,82] p=0,0081	
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	8/288 (2,8%)	NA [NA; NA]	25/269 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,13; 0,66] p=0,0029	0,0102
	Nein	16/236 (6,8%)	NA [NA; NA]	15/258 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,58; 2,41] p=0,6374	

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

a: Safety Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt Verträglichkeit *Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht* in der Analyse der Subgruppe *Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0351. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,98 [0,56; 7,08] p=0,2917). In der Kategorie *Nein*



---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,47 [0,26; 0,82] p=0,0081). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verträglichkeit Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht* in der Analyse der Subgruppe *Nur Knochenmetastasen zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0102. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,30 [0,13; 0,66] p=0,0029). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,58; 2,41] p=0,6374). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

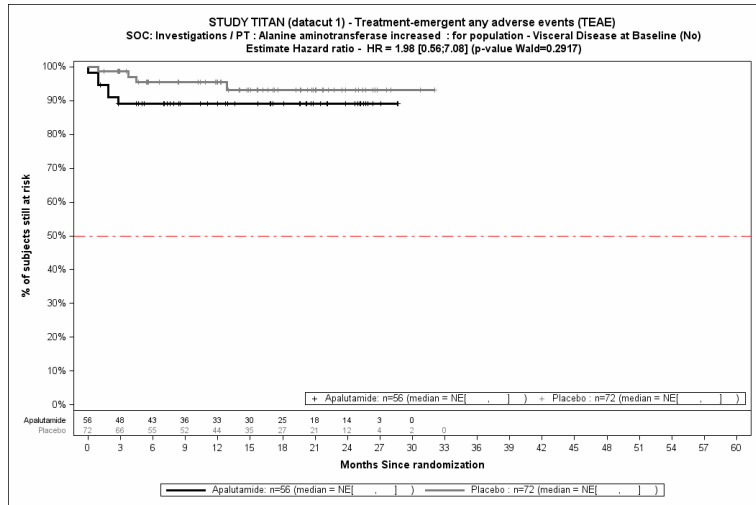


Abbildung 268: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht – SG Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung Ja

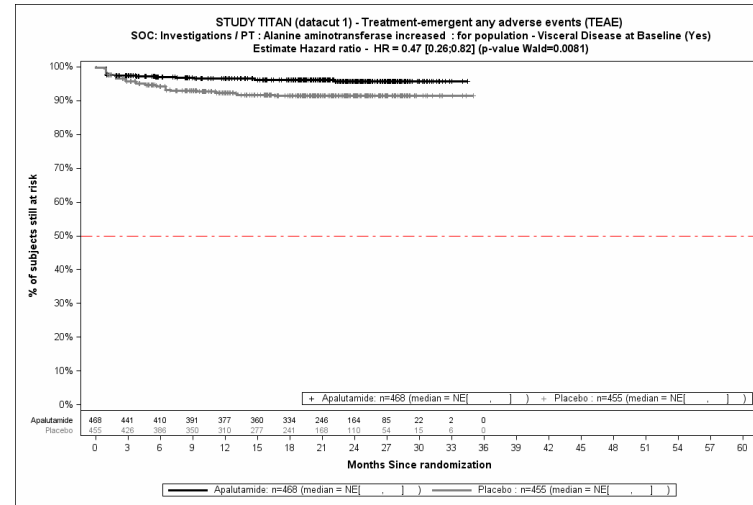


Abbildung 269: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht – SG Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung Nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

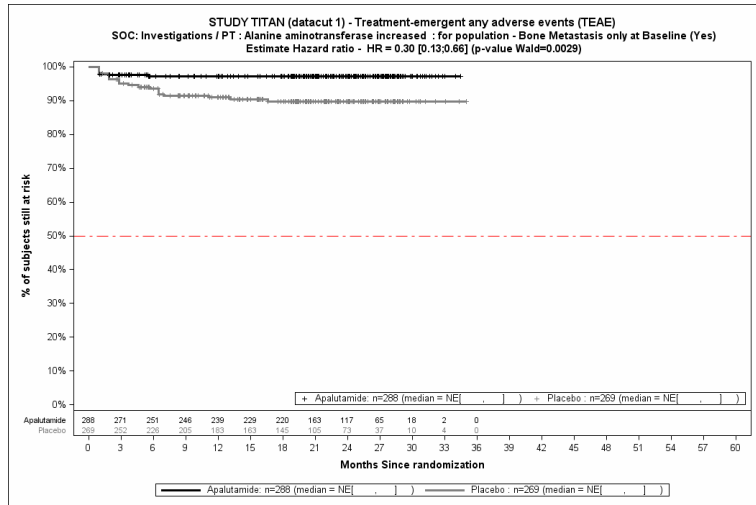


Abbildung 270: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Ja

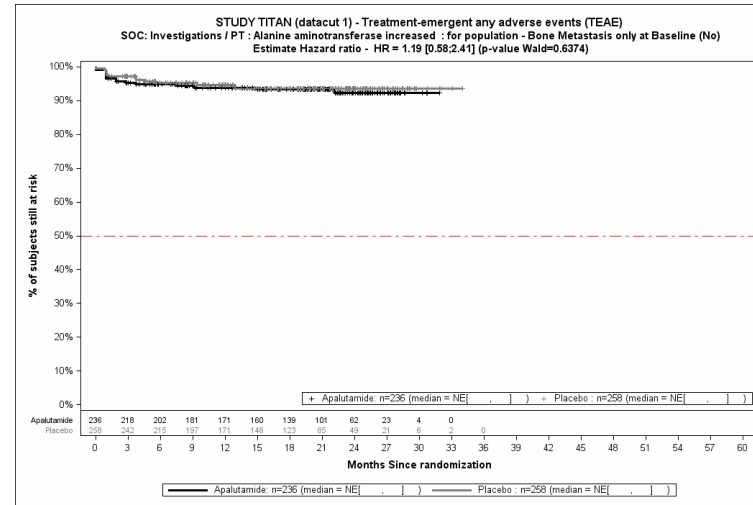


Abbildung 271: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Alaninaminotransferase erhöht – SG Nur Knochenmetastasen zur Baseline Nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-121: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jegliche UE PT Anämie aus TITAN

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE PT Anämie</b>							
Alle		48/524 (9,2%)	NA [NA; NA]	71/527 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,43; 0,89] p=0,0105	NA
ECOG Performance Status	0	31/327 (9,5%)	NA [NA; NA]	35/348 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,57; 1,53] p=0,7826	0,0188
	1	17/197 (8,6%)	NA [NA; NA]	35/178 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,22; 0,72] p=0,0021	
ADT=Androgendeprivationstherapie, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht							
a: Safety Population							
b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)							
c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test							
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt Verträglichkeit *Jegliche UE PT Anämie* in der Analyse der Subgruppe *ECOG Performance Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0188. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,93 [0,57; 1,53] p=0,7826). In der Kategorie *1* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,22; 0,72] p=0,0021). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

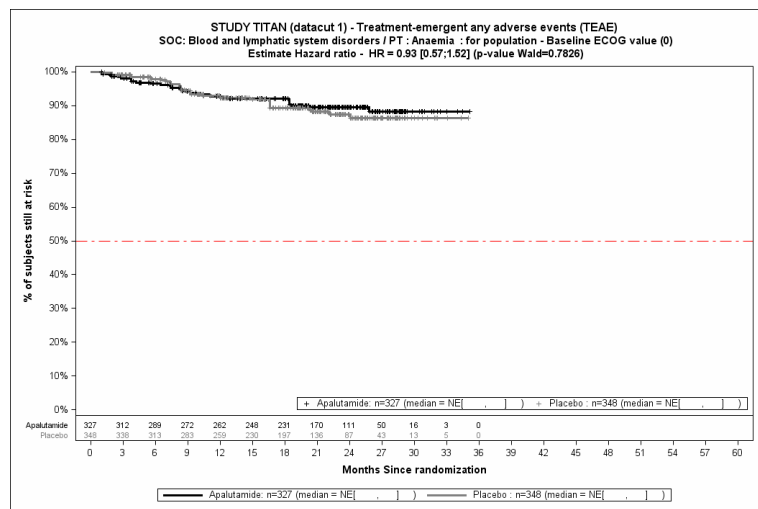


Abbildung 272: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Anämie – SG ECOG Performance Status 0

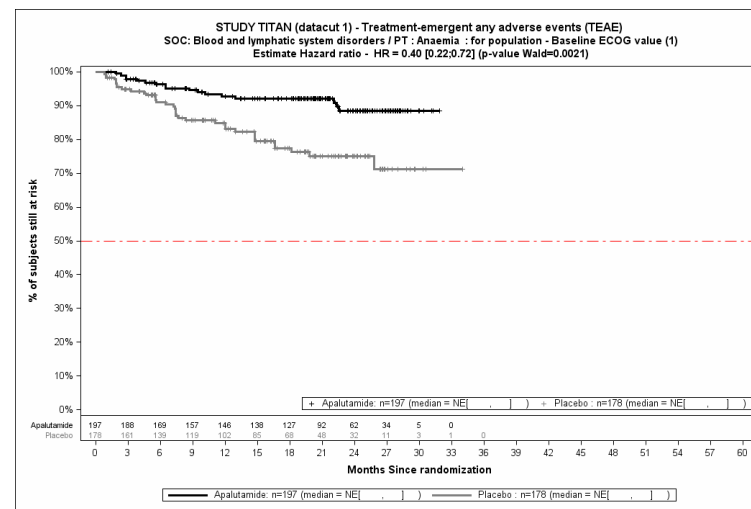


Abbildung 273: KM, Verträglichkeit – Jegliche UE PT Anämie – SG ECOG Performance Status 1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#### 4.3.1.3.2.4.2.3 Subgruppen der Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE $\geq$ 3) auf Ebene der SOC/ PT

#### 4.3.1.3.2.4.2.4 Subgruppen der Verträglichkeit – Schwere UE (CTCAE $\geq$ 3) auf Ebene der SOC/ PT übergeordnet

Tabelle 4-122: Tabelle Subgruppen – Schwere UE (CTCAE  $\geq$  3) auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm

Subgruppe	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes a,b	PT Ausschlag a,b	SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen a,b	SOC Untersuchungen a,b	PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht a,b
Alter	0,9614	1,0000	0,2366	0,2385	0,6624
Ethnie	0,9649	1,0000	0,6563	0,2624	1,0000
Region	0,8061	0,9928	0,8857	0,3847	0,9919
Baseline ECOG Performance Status	0,0501	0,3245	0,6666	0,7516	0,9936
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,9876	0,9995	0,2560	0,9845	0,9925
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,4021	0,9931	0,8900	0,3001	0,6365
Anzahl an Knochenläsionen	0,9857	0,9907	0,5236	0,5928	0,9942
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,7365	0,7839	0,6566	0,8945	0,9914
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,4445	0,9905	0,8237	0,8588	0,7621
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,9164	0,9913	0,3817	0,2736	0,1779
Gleason Score bei Diagnose	0,9881	0,9929	0,5047	0,5953	0,8924
Docetaxel Vorbehandlung	0,8249	0,1366	0,7211	0,9867	0,9953
mHSPC	0,1538	0,9918	0,5772	0,4372	0,9996
Lokalisierte Therapie	0,9911	0,9939	0,5934	0,9879	0,9941

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes a,b	PT Ausschlag a,b	SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen a,b	SOC Untersuchungen a,b	PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht a,b
<p>ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class</p> <p>a: Safety Population</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (<math>\leq 7</math> Monate vs. <math>&gt; 7</math> Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#### 4.3.1.3.2.4.2.5 Subgruppen der Verträglichkeit – Schwerwiegende UE auf Ebene der SOC/ PT

#### 4.3.1.3.2.4.2.6 Subgruppen der Verträglichkeit – Schwerwiegende UE auf Ebene der SOC/ PT übergeordnet

Tabelle 4-123: Tabelle Subgruppen – Schwerwiegende UE auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm

Subgruppe	SOC Herzerkrankungen
Alter	0,7468
Ethnie	0,9568
Region	<b>0,0297</b>
Baseline ECOG Performance Status	0,9188
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,7180
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,1110
Anzahl an Knochenläsionen	0,8994
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,6376
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,2517
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,9327
Gleason Score bei Diagnose	0,3989
Docetaxel Vorbehandlung	0,9921
mHSPC	0,4470
Lokalisierte Therapie	0,9997
<p>ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, SOC=System Organ Class</p> <p>a: Safety Population</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (<math>\leq 7</math> Monate vs. <math>&gt; 7</math> Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>	



#### 4.3.1.3.2.4.2.7 Subgruppen der Verträglichkeit – Schwerwiegende UE auf Ebene der SOC/ PT detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen

Tabelle 4-124: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Schwerwiegende UE SOC Herzerkrankungen aus TITAN

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>Schwerwiegende UE SOC Herzerkrankungen</b>							
Alle		19/524 (3,6%)	NA [NA; NA]	7/527 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,02; 5,81] p=0,0442	NA
Region	Europa/ Nordamerika	4/173 (2,3%)	NA [NA; NA]	5/173 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,20; 2,76] p=0,6524	0,0297
	Rest der Welt	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	6,64 [1,52; 29,10] p=0,0120	

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

a: Safety Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt Verträglichkeit *Schwerwiegende UE SOC Herzerkrankungen* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0297. In der Kategorie *Europa/ Nordamerika* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,74 [0,20; 2,76] p=0,6524). In der Kategorie *Rest der Welt* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=6,64 [1,52; 29,10] p=0,0120). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

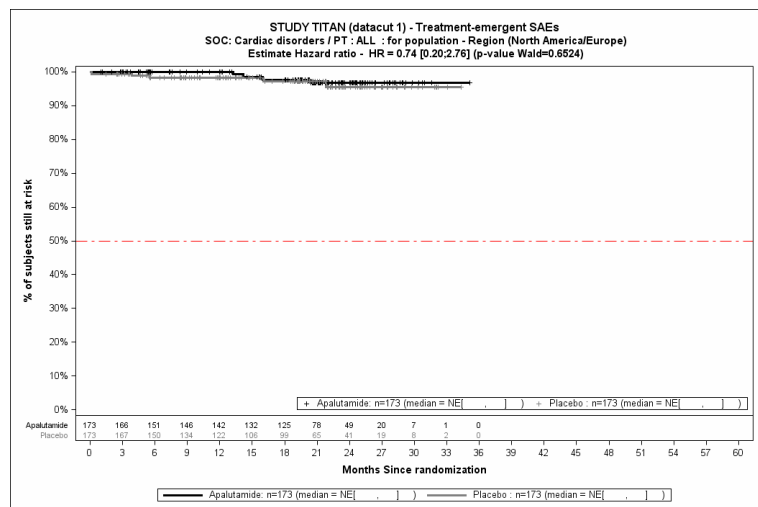


Abbildung 274: KM, Verträglichkeit – Schwerwiegende UE SOC Herzerkrankungen – SG Region Europa/ Nordamerika

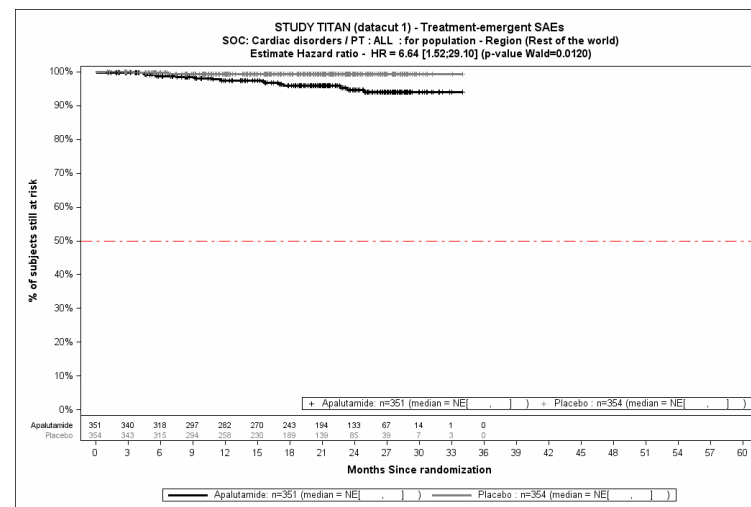


Abbildung 275: KM, Verträglichkeit – Schwerwiegende UE SOC Herzerkrankungen – SG Region Rest der Welt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.2.4.2.8 Subgruppen der Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf Ebene der SOC/ PT**

**4.3.1.3.2.4.2.9 Subgruppen der Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf Ebene der SOC/ PT übergeordnet**

Tabelle 4-125: Tabelle Subgruppen – UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf Ebene SOC/ PT mit p-Interaktionsterm

Subgruppe	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Alter	1,0000
Ethnie	1,0000
Region	0,9941
Baseline ECOG Performance Status	0,9930
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,9930
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,9939
Anzahl an Knochenläsionen	0,9920
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,9916
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,9931
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,9928
Gleason Score bei Diagnose	0,9925
Docetaxel Vorbehandlung	0,9945
mHSPC	0,9929
Lokalisierte Therapie	0,9930
ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, SOC=System Organ Class a: Safety Population b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde. Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)	

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Aus der Tabelle 4-125: Tabelle Subgruppen – *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf Ebene SOC/ PT* mit p-Interaktionsterm ergibt sich kein statistisch signifikanter p-Interaktionsterm für die statistisch signifikanten SOC bzw. PT der *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Folglich wird im Folgenden auf eine detaillierte Darstellung von SOC bzw. PT und deren jeweiligen Subgruppen verzichtet.

**4.3.1.3.2.4.3 Subgruppen der UE von speziellem Interesse der Verträglichkeit****4.3.1.3.2.4.3.1 Subgruppenauswertung der UE von speziellem Interesse der Verträglichkeit – Hautausschlag übergeordnet**

Tabelle 4-126: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Hautausschlag über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hautausschlag				
Subgruppe	Jegliche UE	Schwerwiegende UE	UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )
Alter	0,1048	1,0000	1,0000	0,9984
Ethnie	0,7976	1,0000	1,0000	0,9906
Region	0,2135	NA	0,9947	0,3857
Baseline ECOG Performance Status	0,1813	0,9993	0,9938	0,1602
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,4723	0,9999	0,9996	0,9884
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,2839	1,0000	0,9923	0,9698
Anzahl an Knochenläsionen	0,0919	0,9993	0,9933	0,9869
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,9523	0,9992	0,9925	0,9701
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,3786	1,0000	0,9996	0,2557
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,2688	0,9995	0,9938	0,9879
Gleason Score bei Diagnose	0,8382	NA	0,9945	0,9893
Docetaxel Vorbehandlung	<b>0,0359</b>	NA	0,9931	0,5004
mHSPC	0,0584	0,9996	0,9940	0,9881
Lokalisierte Therapie	0,5588	NA	0,9995	0,9918

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Hautausschlag</b>				
<b>Subgruppe</b>	<b>Jegliche UE</b>	<b>Schwerwiegende UE</b>	<b>UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>	<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>
<p>ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, UE=Unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety Population</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (<math>\leq 7</math> Monate vs. <math>&gt; 7</math> Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)</p>				

#### 4.3.1.3.2.4.3.2 Subgruppenauswertung der UE von speziellem Interesse der Verträglichkeit – Hautausschlag detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen

Tabelle 4-127: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Hautausschlag – Jegliche UE aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>UE von speziellem Interesse – Hautausschlag – Jegliche UE</b>							
Alle		142/524 (27,1%)	NA [NA; NA]	45/527 (8,5%)	NA [NA; NA]	3,53 [2,53; 4,94] p=0,0001	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,59; 3,57] p=0,4115	0,0359
	Nein	130/466 (27,9%)	NA [NA; NA]	37/472 (7,8%)	NA [NA; NA]	3,99 [2,77; 5,76] p=0,0001	
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: Safety Population b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des <i>type III sum of squares</i> Test Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)							

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt AEOSI – Hautausschlag – Jegliche UE in der Analyse der Subgruppe Docetaxel Vorbehandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0359. In der Kategorie Ja zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,46 [0,59; 3,57] p=0,4115). In der Kategorie Nein zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,99 [2,77; 5,76] p=0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

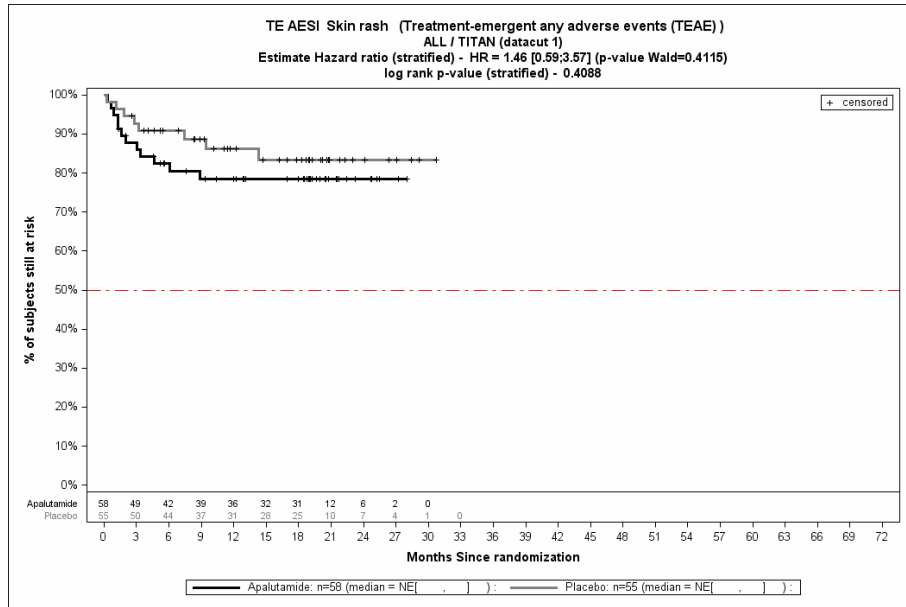


Abbildung 276: KM, UE von speziellem Interesse Hautausschlag Jegliche UE SG Docetaxel Vorbehandlung Ja

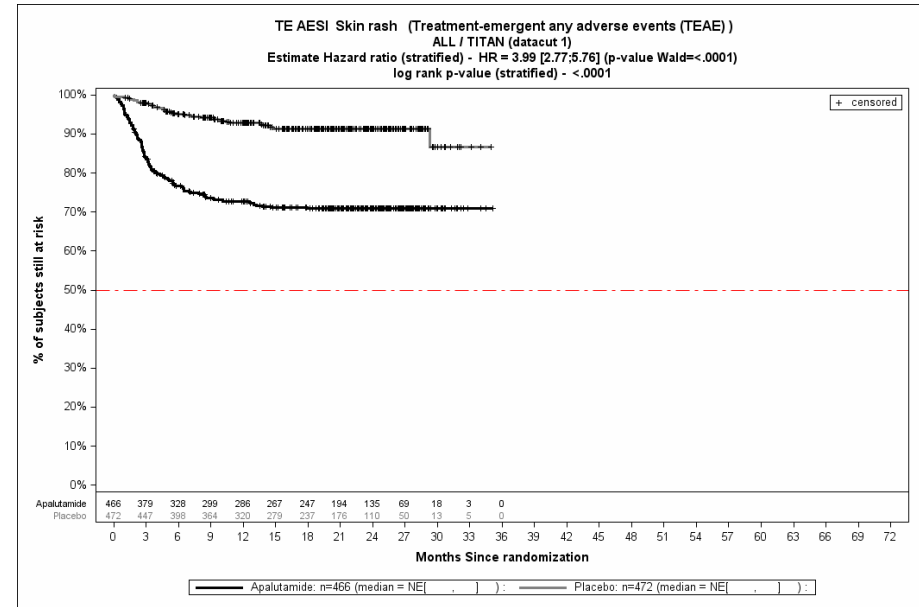


Abbildung 277: KM, UE von speziellem Interesse Hautausschlag Jegliche UE SG Docetaxel Vorbehandlung Nein



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.2.4.3.3 Subgruppenauswertung der UE von speziellem Interesse der Verträglichkeit – Frakturen übergeordnet**

Tabelle 4-128: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Frakturen über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Frakturen <sup>a,b</sup>				
Subgruppe	Jegliche UE	Schwerwiegende UE	UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen <sup>c</sup>	Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )
Alter	0,8123	0,4315	NA	0,5019
Ethnie	0,6104	0,9774	NA	0,7373
Region	0,7834	0,1020	NA	0,4977
Baseline ECOG Performance Status	0,7091	0,6843	NA	0,8616
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,6424	0,9917	NA	0,9920
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,7363	0,3530	NA	0,9464
Anzahl an Knochenläsionen	0,4101	0,8600	NA	0,8968
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,9279	0,2882	NA	0,2639
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,0753	0,9999	NA	0,9999
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,9264	0,6022	NA	0,6023
Gleason Score bei Diagnose	0,9387	0,4118	NA	0,8445
Docetaxel Vorbehandlung	0,2523	NA	NA	NA
mHSPC	0,7133	0,1808	NA	0,3181
Lokalisierte Therapie	0,5751	0,9935	NA	0,9937

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, UE=Unerwünschte Ereignisse

a: Safety Population

b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.

c:

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.2.4.3.4 Subgruppenauswertung der UE von speziellem Interesse der Verträglichkeit – Stürze übergeordnet**

Tabelle 4-129: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Stürze über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stürze				
Subgruppe	Jegliche UE	Schwerwiegende UE	UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
Alter	0,6674	1,0000	NA	0,8959
Ethnie	0,1129	1,0000	NA	1,0000
Region	<b>0,0496</b>	NA	NA	0,9939
Baseline ECOG Performance Status	0,7430	0,9955	NA	0,9938
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,9745	0,9999	NA	1,0000
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,4126	0,9965	NA	0,9951
Anzahl an Knochenläsionen	0,1347	0,9964	NA	0,9947
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,3854	0,9956	NA	0,7591
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,4598	0,9964	NA	0,9965
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,6211	0,9965	NA	0,9941
Gleason Score bei Diagnose	0,2765	0,9958	NA	0,4483
Docetaxel Vorbehandlung	0,4033	NA	NA	NA
mHSPC	0,3296	0,9961	NA	0,9947
Lokalisierte Therapie	0,7264	0,9999	NA	0,9943
ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, UE=Unerwünschte Ereignisse				
a: Safety Population				
b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.				
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)				

#### 4.3.1.3.2.4.3.5 Subgruppenauswertung der UE von speziellem Interesse der Verträglichkeit – Stürze detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen

Tabelle 4-130: Detailanalyse der signifikanten p-Interaktions-Werte zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Stürze – Jegliche UE aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert Interaktion <sup>c</sup>
<b>UE von speziellem Interesse – Stürze – Jegliche UE</b>							
Alle		39/524 (7,4%)	NA [NA; NA]	37/527 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,58; 1,42] p=0,6581	NA
Region	Europa/ Nordamerika	17/173 (9,8%)	NA [NA; NA]	25/173 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1015	0,0496
	Rest der Welt	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,75; 3,09] p=0,2397	

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MCID=Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

a: Safety Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)

c: Stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

Zum Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *AEOSI – Jegliche UE - Stürze* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0496. In der Kategorie *Europa/* Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,53 [0,75; 3,09] p=0,2397). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

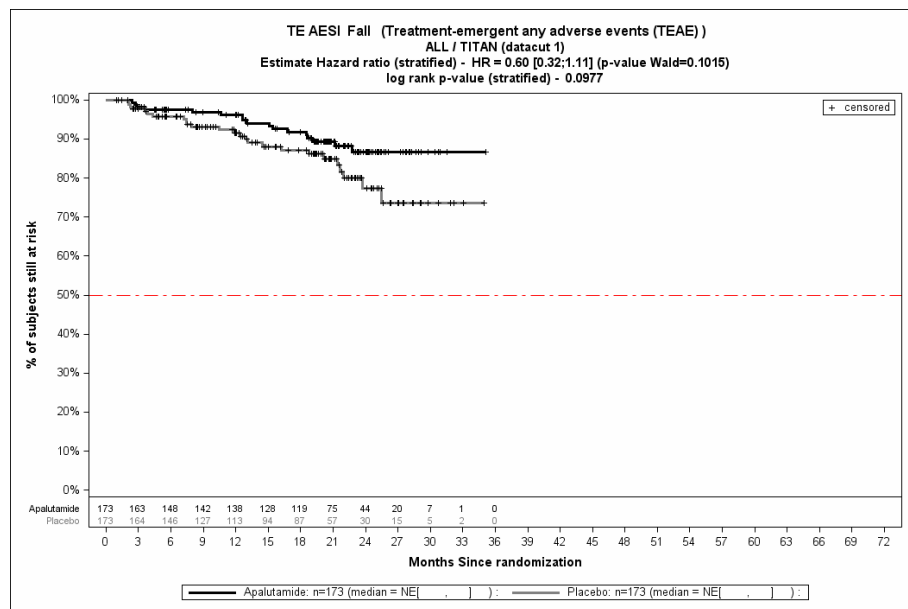


Abbildung 278: KM, UE von speziellem Interesse Stürze Jegliche UE SG Region Europa/ Nordamerika

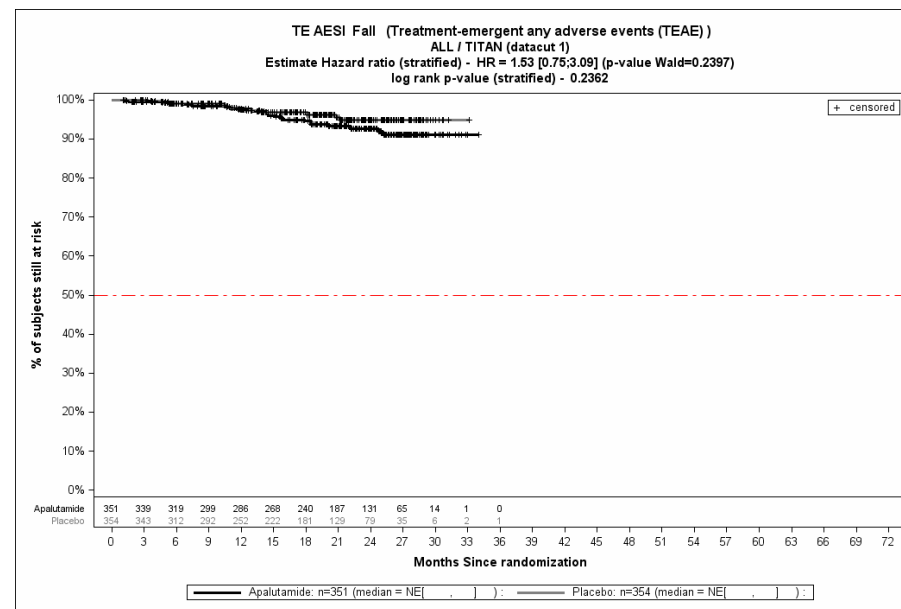


Abbildung 279: KM, UE von speziellem Interesse Stürze Jegliche UE SG Region Rest der Welt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.2.4.3.6 Subgruppenauswertung der UE von speziellem Interesse der Verträglichkeit – Krampfanfälle übergeordnet**

Tabelle 4-131: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Krampfanfälle über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krampfanfälle				
Subgruppe	Jegliche UE	Schwerwiegende UE	UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
Alter	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Ethnie	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Region	0,9959	NA	NA	NA
Baseline ECOG Performance Status	0,4663	0,9971	0,9957	0,9992
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,9961	0,9978	0,9975	0,9994
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,9999	1,0000	0,9999	0,9993
Anzahl an Knochenläsionen	0,9947	1,0000	0,9956	0,9993
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,9955	0,9999	0,9964	0,9992
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,6798	0,9982	0,9966	0,9996
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,9849	1,0000	0,9964	0,9992
Gleason Score bei Diagnose	0,9948	NA	0,9961	NA
Docetaxel Vorbehandlung	0,6914	0,9966	0,9961	NA
mHSPC	0,9961	0,9978	0,9958	0,9992
Lokalisierte Therapie	1,0000	1,0000	0,9999	0,9997
ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, UE=Unerwünschte Ereignisse a: Safety Population b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.2.4.3.7 Subgruppenauswertung der UE von speziellem Interesse der Verträglichkeit – Hypothyreose übergeordnet**

Tabelle 4-132: Subgruppenauswertung zur Verträglichkeit UE von speziellem Interesse – Hypothyreose über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit aus TITAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Hypothyreosee				
Subgruppe	Jegliche UE	Schwerwiegende UE	UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
Alter	0,8960	NA	NA	NA
Ethnie	1,0000	NA	NA	NA
Region	0,9870	NA	NA	NA
Baseline ECOG Performance Status	0,7431	NA	NA	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,9866	NA	NA	NA
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,5636	NA	NA	NA
Anzahl an Knochenläsionen	0,6476	NA	NA	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,8188	NA	NA	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	0,9901	NA	NA	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	0,4753	NA	NA	NA
Gleason Score bei Diagnose	0,4887	NA	NA	NA
Docetaxel Vorbehandlung	0,9894	NA	NA	NA
mHSPC	0,5115	NA	NA	NA
Lokalisierte Therapie	0,9857	NA	NA	NA

ALP=Alkalische Phosphatase, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, LDH=Laktatdehydrogenase, MCID = minimale klinisch-relevante Differenz (engl. minimal clinical important difference), mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA=Prostata-spezifisches Antigen, UE=Unerwünschte Ereignisse  
a: Safety Population  
b: Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.  
Quelle: Janssen-Zusatzanalysen (43)

#### **4.3.1.3.2.4.3.8 Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse der jeweiligen Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit**

In der Endpunktkategorie Mortalität weist der Endpunkt *Gesamtüberleben* statistisch signifikante, quantitative Interaktionen für die Subgruppen *Nur Knochenmetastasen zur Baseline* und *Anzahl der Knochen-Läsionen* auf. Diese lassen sich z.T. auch endpunkt-übergreifend bei weiteren Wirksamkeitsendpunkten jedoch nicht bei Verträglichkeitsendpunkten beobachten. Überwiegend handelt es sich hierbei allerdings um innerhalb der Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte, die signifikant oder numerisch zum Vorteil von Apalutamid ausfallen. Es wird daher keine Subgruppenspezifische Ableitung des Zusatznutzens vorgenommen.

Für die weiteren Subgruppenanalysen ergeben sich keine endpunkt-übergreifenden Muster der Interaktionen. Es wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um falsch-positive Befunde handelt.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

##### **Nutzenkategorie Mortalität:**

###### ***OS***

Für den Endpunkt *OS* zeigt sich in der Studie TITAN ein **statistisch signifikanter Unterschied** (HR 0,67 [0,5; 0,89],  $p=0,0053$ ) **zugunsten** des Apalutamid und ADT Behandlungsarms im Vergleich zum Placebo und ADT Kontrollarm. Das mediane *Gesamtüberleben* ist in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

###### ***rPFS***

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich in der Studie TITAN ein **statistisch signifikanter Unterschied** (HR 0,48 [0,39; 0,60],  $p<0,0001$ ) **zugunsten** des Apalutamid und ADT Behandlungsarms im Vergleich zum Placebo und ADT Kontrollarm. Das mediane *radiographische progressionsfreie Überleben* beträgt im Kontrollarm 22,08 Monaten und wurde im Behandlungsarm noch nicht erreicht.

##### **Nutzenkategorie Morbidität:**

###### ***Zeit bis zur Initiierung einer cytotoxischen Chemotherapie***

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer cytotoxischen Chemotherapie* zeigt sich in der Studie TITAN ein **statistisch signifikanter Unterschied** (HR 0,39 [0,27; 0,56],  $p<0,0001$ ) **zugunsten** des Apalutamid und ADT Behandlungsarms im Vergleich zum Placebo und ADT Kontrollarm. Die mediane *Zeit bis zur Initiierung einer cytotoxischen Chemotherapie* ist in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

###### ***Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch***

Für den Endpunkt *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* zeigt sich in der Studie TITAN **kein statistisch signifikanter Unterschied** zwischen den beiden Studienarmen (HR 0,77 [0,54; 1,11],  $p=0,1635$ ). Die mediane *Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch* ist in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

###### ***Zeit bis zum SRE***



Für den Endpunkt *Zeit bis zum SRE* zeigt sich in der Studie TITAN **kein statistisch signifikanter Unterschied** zwischen den beiden Studienarmen (HR 0,79 [0,55; 1,14] p=0,2246). Die mediane *Zeit bis zum SRE* wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht.

#### ***Zeit bis zur PSA-Progression***

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich in der Studie TITAN ein **statistisch signifikanter Unterschied** (HR 0,26 [0,20; 0,32] p<0,0001) **zugunsten** des Apalutamid und ADT Behandlungsarmes im Vergleich zum Placebo und ADT Kontrollarm. Die mediane *Zeit bis zur PSA-Progression* liegt im Kontrollarm bei 12,9 Monaten und wurde im Behandlungsarm noch nicht erreicht.

#### ***PFS2***

Für den Endpunkt *PFS2* zeigt sich in der Studie TITAN ein **statistisch signifikanter Unterschied** (HR 0,66 [0,49; 0,86] p=0,0026) **zugunsten** des Apalutamid und ADT Behandlungsarmes im Vergleich zum Placebo und ADT Kontrollarm. Der Median wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

#### ***Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression***

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression* zeigt sich in der Studie TITAN **kein statistisch signifikanter Unterschied** zwischen den beiden Studienarmen (HR 1,20 [0,71; 2,02] p=0,49). Die mediane *Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression* wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

#### ***EQ-5D-VAS***

Zur Beurteilung der Morbidität wurde in der Studie TITAN u.a. der Gesundheitszustand herangezogen. Hierzu wird der EQ-5D Fragebogen mit einer visuellen Analogskala verwendet. Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigen sich in der Studie TITAN im Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MCIDs von 7 und 10 Punkten, **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

#### ***Schmerz gemäß BPI-SF***

Für den Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF zeigt sich in der Studie TITAN in der Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (Item 3), mit der MCID von 2 Punkten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

Für die durchschnittliche Schmerzintensität und die Schmerzbeeinträchtigung ergeben sich unter den gewählten MCIDs in der Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten des Behandlungsarmes Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT.

### ***Fatigue gemäß BFI***

Für den Endpunkt Fatigue gemäß BFI-SF zeigen sich in der Studie TITAN in allen Items in der Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MCIDs keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

### ***Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität:***

#### ***FACT-P***

Zur Beurteilung der Lebensqualität wird in der Studie TITAN der FACT-P Fragebogen herangezogen. Über alle Subskalen hinweg zeigen sich in der Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung unter allen gewählten MCIDs keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich Placebo und ADT.

### **Nutzenkategorie Verträglichkeit:**

Für die Bewertung der Nutzenkategorie Verträglichkeit werden *Jegliche UE* (nur ergänzend dargestellt), *Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, *Schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* und *UE, die zum Tod führen* dargestellt. Zusätzlich werden die *UE von speziellem Interesse* betrachtet. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume in den Studienarmen werden die zeitadjustierten Auswertungen der Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### ***Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)***

*Jegliche UE* werden in der Studie TITAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT signifikant häufiger berichtet als im Kontrollarm Placebo und ADT (HR 1,223 [1,08; 1,35]  $p=0,0014$ ). Bei den ergänzend dargestellten *jeglichen UE* zeigt sich somit ein **signifikanter Unterschied zuungunsten** von Apalutamid und ADT.

#### ***Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )***

*Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* werden in der Studie TITAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT (N=223/524), sowie im Kontrollarm Placebo und ADT (N=222/527) mit **vergleichbaren Häufigkeiten** berichtet. Bei der Darstellung der *Schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* zeigt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** zugunsten oder zuungunsten des Behandlungs- oder Kontrollarmes (HR 0,995 [0,83; 1,20]  $p=0,9607$ ).

#### ***Schwerwiegende UE***

*Schwerwiegende UE* werden in der Studie TITAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT (N=104/524), sowie im Kontrollarm Placebo und ADT (N=107/527) mit **vergleichbaren Häufigkeiten** berichtet. Bei der Darstellung der *Schwerwiegenden UE* zeigt sich **kein**

**statistisch signifikanter Unterschied** zugunsten oder zuungunsten des Behandlungs- oder Kontrollarmes (HR 0,914 [0,70; 1,20] p=0,5157).

### ***UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen***

*UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* werden in der Studie TITAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT (N=42/524), sowie im Kontrollarm Placebo und ADT (N=28/527) mit **vergleichbaren Häufigkeiten** berichtet. Bei der Darstellung der *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zeigt sich in den zeitadjustierten Analysen **kein statistisch signifikanter Unterschied** zugunsten oder zuungunsten des Behandlungs- oder Kontrollarmes (HR 1,408 [0,87; 2,27] p=0,1615).

### **Zusatzanalysen: UE von speziellem Interesse**

#### Krampfanfälle

Die zeitadjustierte Analyse (jegliche UE) der speziellen Kategorie *Krampfanfälle* ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (HR 1,18 [0,19; 7,11] p=0,854). Für *Krampfanfälle* als UE von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Kategorien *Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, *Schwerwiegende UE*, *UE die zum Therapieabbruch führen* und *UE, die zum Tod führen* zwischen dem Behandlungsarm Apalutamid und ADT und dem Kontrollarm Placebo und ADT.

#### Hautausschlag

Die zeitadjustierte Analyse (jegliche UE) der speziellen Kategorie *Hautausschlag* ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR 3,53 [2,53; 4,94] p<0,0001). Für *Hautausschlag* als UE von speziellem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Kategorien *Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* (HR 11,28 [3,46; 36,79] p<0,0001) und *UE, die zum Therapieabbruch führen* (HR 7,92 [0,99; 63,39] p=0,051). Für die *Schwerwiegenden UE* und die *UE, die zum Tod führen* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe Apalutamid und ADT und Placebo und ADT.

#### Stürze

Die zeitadjustierte Analyse (jegliche UE) der speziellen Kategorie *Stürze* ergibt einen/keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Für *Stürze* als UE von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Kategorien *Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, *Schwerwiegende UE*, *UE die zum Therapieabbruch führen* und *UE, die zum Tod führen* zwischen der Gruppe Apalutamid und ADT und Placebo und ADT.

#### Frakturen

Die zeitadjustierte Analyse (jegliche UE) der speziellen Kategorie *Frakturen* ergibt einen/keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Für *Frakturen* als UE von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten

Unterschiede in den Kategorien *Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, *Schwerwiegende UE*, *UE die zum Therapieabbruch führen* und *UE, die zum Tod führen* zwischen der Gruppe Apalutamid und ADT und Placebo und ADT.

### Hypothyreose

Die zeitadjustierte Analyse (jegliche UE) der speziellen Kategorie *Hypothyreose* ergibt einen/keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Für *Hypothyreose* als UE von speziellem Interesse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Kategorien *Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, *Schwerwiegende UE*, *UE die zum Therapieabbruch führen* und *UE, die zum Tod führen* zwischen der Gruppe Apalutamid und ADT und Placebo und ADT.

### **Weitere Betrachtung zu klinisch relevanten UE auf Ebene der SOC**

Ergänzend zu den Hauptanalysen der Verträglichkeit und den UE von speziellem Interesse werden in diesem Abschnitt statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des HR zwischen den Studienarmen auf SOC Ebene je Hauptkategorie dargestellt. Hierbei wird auf eine Darstellung der Hauptkategorie *UE, die zum Tod führen* auf SOC-Ebene verzichtet, da keine statistisch signifikanten Ergebnisse zu den zeitadjustierten Analysen vorliegen.

### SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes tritt bei *Jeglichen UE* (HR 2,535 [1,98; 3,24]  $p < 0,0001$ ), *Schweren UE (CTCAE  $\geq 3$ )* (HR 9,484 [3,38; 26,61]  $p < 0,0001$ ) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR 2,535 [1,98; 3,24]  $p < 0,0001$ ), ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT auf.

### SOC Gefäßerkrankungen

In der SOC Gefäßerkrankungen tritt bei *Jeglichen UE* (HR 1,258 [1,02; 1,55]  $p = 0,0313$ ) ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT auf.

### SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen tritt bei *Jeglichen UE* (HR 1,291 [1,00; 1,66]  $p = 0,0443$ ) ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT auf.

### SOC Untersuchungen

In der SOC Untersuchungen tritt bei *Jeglichen UE* (HR 0,69 [0,55; 0,86]  $p = 0,0008$ ) und *Schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* (HR 0,492 [0,28; 0,88]  $p = 0,0159$ ) ein **statistisch**

**signifikanter Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT auf.

#### SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen tritt bei *Schweren UE* (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) (HR 0,606 [0,38; 0,96]  $p=0,034$ ) ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT auf.

#### SOC Herzerkrankungen

In der SOC Herzerkrankungen tritt bei *Schwerwiegenden UE* (HR 2,439 [1,02; 5,81]  $p=0,0442$ ) ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT auf.

### **Subgruppenanalyse**

Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse ist zu beachten, dass diese aufgrund einer Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden können. Zudem besteht durch multiples Testen eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch-positive Ergebnisse).

Insgesamt lassen sich aus den Ergebnissen der Subgruppenanalyse keine relevanten Einflüsse auf die Interpretation der Ergebnisse der Gesamtpopulation herleiten. Bei den beobachteten Unterschieden in einzelnen Subgruppen lassen sich keine medizinisch nachvollziehbaren Muster feststellen, welche die Annahme erlauben, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apalutamid im Vergleich zur ADT profitieren. Daher werden für die Darstellung zur Ableitung eines möglichen Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

## **4.3.2 Weitere Unterlagen**

### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie*

**Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers– Studien für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-133: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TITAN (45, 46)	ja	ja	Laufend	22,6 Monate Nachbeobachtungsdauer	Behandlungsarm: Apalutamid + ADT  Kontrollarm: Placebo + ADT
ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy) Quelle: (45, 46)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-133 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-133 wurden am 27.12.2019 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-133 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

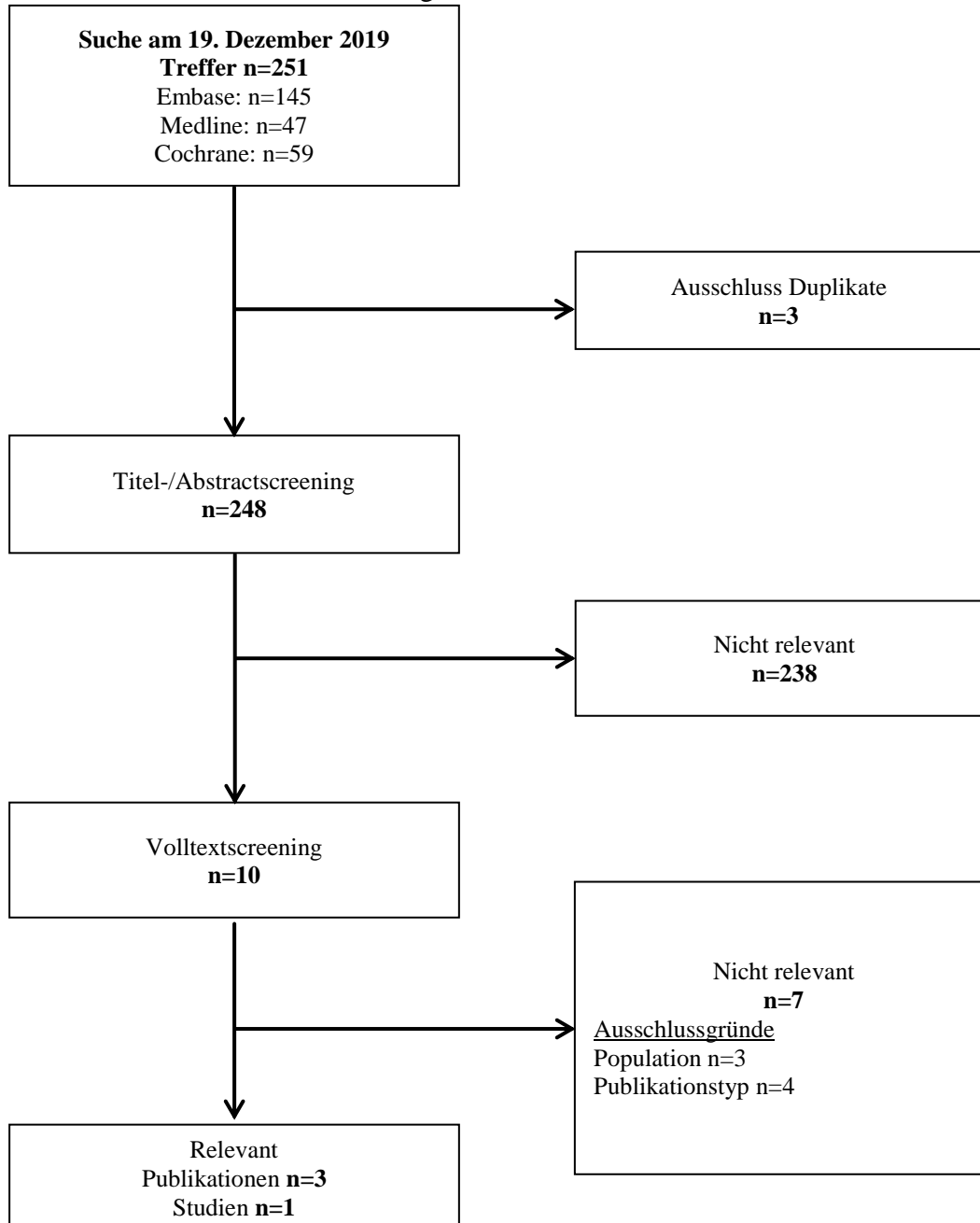
Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
/	/

#### 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche wurde wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane*

*Central Register of Controlled Trials* mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 19.12.2019).

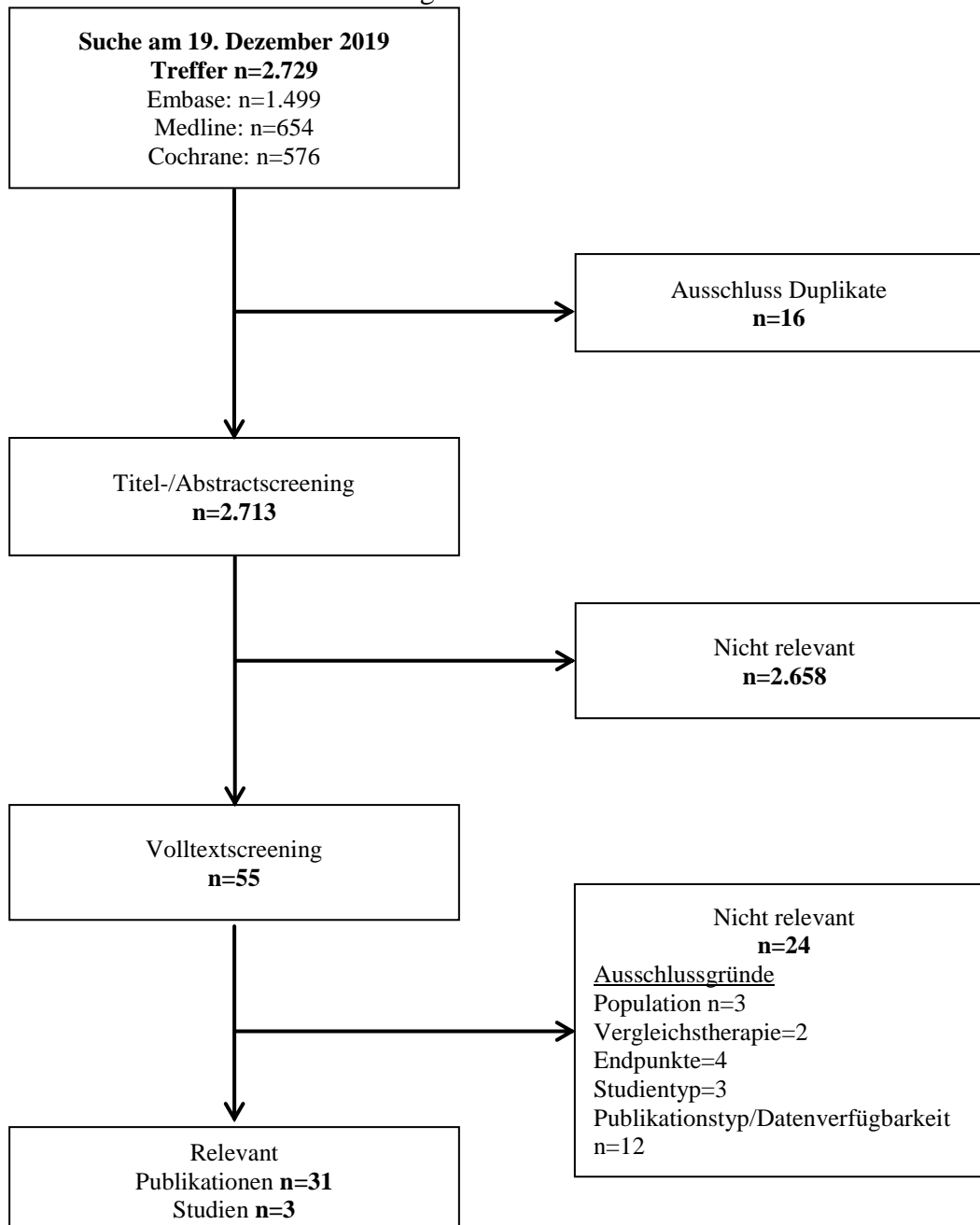
Abbildung 280: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche nach Apalutamid – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche



Die Suche nach RCT mit Apalutamid ergab zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 251 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=3) wurden die verbleibenden 248 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 238 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 10 Publikationen wird im Anschluss der Volltext

hinsichtlich der genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 3 Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Die weiteren im Volltext gesichteten 7 Publikationen wurden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt in Anhang 4-C. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche ergab somit 3 relevante Publikationen, die sich auf 1 Studie (45) beziehen.

Abbildung 281: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche nach Docetaxel – Suche nach RCT für indirekte Vergleiche



Die Suche nach RCT mit Docetaxel ergibt zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 2.729 Publikationen. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=16) werden die verbleibenden 2.713 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.1.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien



selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 2.658 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 55 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen 31 Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Die weiteren im Volltext gesichteten 24 Publikationen werden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt in Anhang 4-C. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche ergibt somit 31 relevante Publikationen, die sich auf 3 Studien beziehen.

#### 4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für indirekte Vergleiche berücksichtigt wurden, wurde eine Studienregistersuche in den Registern *clinicaltrials.gov*, *EU-CTR*, *ICTRP* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* zum Suchzeitpunkt 20.12.20189, 27.12.2019 bzw. 30.12.2019 durchgeführt.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen.

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ausschlussgründe sind in Anhang 4-D abgelegt.

Tabelle 4-135: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)
TITAN (NCT02489318)	Clinicaltrials.gov (45), EU-CTR (46), ICTRP (50)	ja	ja	laufend
STAMPEDE (NCT00268476)	Clinicaltrials.gov (51), ICTRP (52)	nein	ja	laufend
CHAARTED (NCT00309985)	Clinicaltrials.gov (53), ICTRP (54)	nein	ja	laufend
GETUG (NCT00104715)	Clinicaltrials.gov (55), ICTRP (56)	nein	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
 EU-CTR = European Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform.  
 Quelle: (45, 46, 50-56)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-135 hat, d.h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregister-Recherche wurde am 20.12.2019, 27.12.2019 bzw. 30.12.2019 durchgeführt.

#### 4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-136: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>RCT für indirekte Vergleiche – Apalutamid vs ADT</b>						
TITAN (NCT02489318)	ja	ja	nein	ja (49)	ja Clinicaltrials.gov (45), EU-CTR (46), ICTRP (50)	ja (35, 48)
<b>RCT für indirekte Vergleiche – zVT Docetaxel vs ADT</b>						
STAMPEDE (NCT00268476)	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov (51), ICTRP (52)	ja (57-67)
CHAARTED (NCT00309985)	nein	nein	ja	nein	ja ClinicalTrials.gov (53), WHO ICTRP (54)	ja (42, 58-66, 68-79)
GETUG (NCT00104715)	nein	nein	ja	nein	ja ClinicalTrials.gov (55), WHO ICTRP (56)	ja (58-61, 72, 79-86)
a: Alle erhobenen sekundären Endpunkte ADT = Androgenentzugstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), BFI = Brief Fatigue Inventory, BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EQ-5D = Euro QoL 5 Dimension Questionnaire, FACT-P = The Functional Assessment of Cancer Therapy-						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>Prostate, FFS = Failure-free Survival, ITT = Intention-To-Treat, mHSPC = metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), n = Zahl der randomisierten Patienten, OS = Gesamtüberleben (engl. Overall Survival), PFS = Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-Free Survival), PROs = patientenberichtete Endpunkte (engl. Patient-Reported Outcomes), PSA = prostataspezifisches Antigen, RCT = randomisierte, kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), rPFS = radiographisches Progressionsfreies Überleben, SRE = skelettbezogene Ereignisse (engl. Skeletal Related Events), TNM-Klassifikation = T (Tumor), N (lat. Nodus, Lymphknoten), M (Metastasen), USA = United States of America, VAS = visuelle Analogskala.</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>.b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Quelle: (35, 42, 45, 48, 49, 51-89)</p>						

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

##### 4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-137: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
TITAN (35, 45, 46, 48)	RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Apalutamid + ADT (N=525) vs. Placebo + ADT (N=527)	Datenschnitt vom 23.11.2018  <u>Screening-Phase:</u> Bis zu ≤ 28 Tagen vor Randomisierung  <u>Behandlungsphase:</u> 28-Tages- Behandlungszyklen bis zur Krankheitsprogression, Entzug der Zustimmung oder unannehmbaren behandlungsassoziierten Toxizität  <u>Nachbeobachtung:</u> 1. Besuch innerhalb von 30 Tagen, nach Gabe der letzten Studienmedikation  Danach: alle vier Monate bis zum Tod, zur Rücknahme der	Multizentrisch in 23 Ländern: Russland, Ukraine, China, Brasilien, USA, Süd-Korea, Japan, Türkei, Mexiko, Argentinien, Großbritannien, Italien, Tschechien, Kanada, Ungarn, Spanien, Polen, Deutschland, Frankreich, Schweden, Israel, Australien, Rumänien 09.12.2015 - laufend	<u>Co-primäre Endpunkte:</u> <i>OS,</i> <i>rPFS</i>  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie,</i> <i>Zeit bis zur Schmerzprogression,</i> <i>Zeit bis zum chronischen Opioid- Gebrauch,</i> <i>Zeit bis zu einem skelettbezogenen Ereignis (SRE),</i> <i>Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression,</i> <i>EQ-5D VAS</i> <i>Verträglichkeit</i>  <u>Weitere Endpunkte:</u> <i>Zeit bis zur PSA-Progression,</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

				<p>Einverständnis- erklärung, zum Lost-to- Follow-up oder bis zum Studienende.</p> <p><u>Durchschnittliche Behandlungsdauer</u> Apalutamid + ADT: 16,67 (SD: 7,946) Monate Placebo+ADT: 19,02 (SD: 7,778) Monate</p> <p><u>Mediane Behandlungsdauer:</u> Apalutamid + ADT: 20,5 Monate [0,0; 34,2] Placebo + ADT: 18,3 Monate [0,1; 34,0]</p> <p><u>Mediane Beobachtungsdauer:</u> 22,7 Monate (35)</p>	<p>PFS2, Prostatakarzinom- spezifisches Überleben, Zeit bis zur ECOG Performance Status Verschlechterung, Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression, Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</p>	
<p>STAMPEDE – Arm A vs. Arm C (51, 52, 67, 90- 92)</p>	<p>RCT, offen, parallel, mehrstufig, mehrarmig, multizentrisch, Phase II-III</p>	<p>Erwachsene Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom, metastasiert, lymphknotenpositiv oder lokal fort- geschritten mit Hochrisiko- konstellation oder Patienten, die bereits mit einer</p>	<p><u>ITT (inkl. M0-Patienten):</u> Docetaxel + Prednisolon + ADT (N=592) vs. ADT (N=1.184) <u>mITT (Subpopulation der fernmetastasierten Patienten):</u></p>	<p><u>Screening-Phase:</u> Innerhalb von 35 Tagen vor Randomisierung Ereignisgesteuerte finale Analysen nach 415 Todesfällen in der Kontrollgruppe (ADT) <u>Behandlungsphase:</u> Die Behandlung wird für sechs dreiwöchige Zyklen durchgeführt. Die</p>	<p>106 Zentren, 99 im Vereinten Königreich, 7 in der Schweiz 05.10.2005 - laufend</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>intermediärer primärer Endpunkt:</u> FFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PFS Zeit bis zum ersten SRE</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Radiotherapie oder einer Operation vorbehandelt worden sind und jetzt Anzeichen einer Progression in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium haben und mit einer langfristigen ADT beginnen sollen	Docetaxel + Prednisolon + ADT (N=362) vs. ADT (N=724)  Publizierte Daten beschränken sich auf den Vergleich Docetaxel + ADT vs. ADT  Weitere, parallellaufende Interventionsarme mit (s.o.) und ohne Relevanz für die Feststellung des Zusatznutzens von Apalutamid im Anwendungsgebiet, waren nicht Teil der zugrundeliegenden Publikationen	Behandlung wird abgebrochen bei Progression, definiert als Kombination aus PSA-Progression, radiologischer Progression (Auftreten einer neuen Läsion oder Progression einer existierenden Läsion) und klinischer Progression (neue, krebsbezogene Symptome) oder beim Auftreten nicht tolerierbarer unerwünschter Ereignisse.  <u>Mediane Behandlungsdauer und Nachbeobachtungsdauer (mITT):</u> 78,23 Monate (Behandlungsarm), 76,35 Monate (Kontrollarm)	<i>Biochemisches Versagen</i> <i>Krankheitsspezifisches Überleben</i> <i>Prostatakarzinom-bedingter Tod</i> <i>Lymphknotenprogression</i> <i>Progression in Fernmetastasen</i> <i>Therapie wegen Progression</i> <i>Kosteneffizienz (EQ-5D-3L)</i>	
GETUG (55, 79, 80, 82)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten mit metastasiertem (radiologisch nachgewiesen) Prostatakarzinom (maximal 2-monatige vorherige ADT)	Docetaxel + ADT + Dexamethason-Vorabmedikation (N=192) vs. ADT (N=193)	<u>Behandlungsphase:</u> Die Behandlung wird für neun dreiwöchige Zyklen durchgeführt. <u>Mediane Beobachtungsdauer:</u> 83,9 Monate (80)	29 Zentren in Frankreich und Belgien 18.10.2004 - 31.07.2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>Klinisches PFS (PSA-Progression, biochemisches PFS)</i> <i>Veränderung der Lebensqualität</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CHAARTED (42, 53, 77)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten mit pathologischer Diagnose eines Prostatakarzinoms oder Prostatakarzinom mit erhöhten PSA-Spiegeln, radiologischer Evidenz für Metastasen und einem ECOG-Per- formance Status von 0, 1 oder 2.	Docetaxel + ADT + Dexamethason- Vorabmedikation (N=397) vs. ADT (N=393)	<u>Behandlungsphase:</u> Die Behandlung wird für sechs dreiwöchige Zyklen durchgeführt. <u>Mediane</u> <u>Beobachtungsdauer:</u> 53,7 Monate (77)	Multizentrisch in den USA 07/2006 - 11/2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>Zeit bis zur klinischen Progression</i> <i>Zeit bis zum kastrationsresistentem Prostatakarzinom</i> <i>Anteil an Patienten mit vollständiger PSA-Antwort</i> <i>Veränderung der Lebensqualität</i> ''
<p>a: Alle erhobenen sekundären Endpunkte</p> <p>ADT = Androgenentzugstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), BFI = Brief Fatigue Inventory, BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, EQ-5D = Euro QoL 5 Dimension Questionnaire, FACT-P = The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FFS = Failure-free Survival, ITT = Intention-To-Treat, mHSPC = metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), n = Zahl der randomisierten Patienten, OS = Gesamtüberleben (engl. Overall Survival), PFS = Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-Free Survival), PROs = patientenberichtete Endpunkte (engl. Patient-Reported Outcomes), PSA = prostataspezifisches Antigen, RCT = randomisierte, kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), rPFS = radiographisches Progressionsfreies Überleben, SRE = skelettbezogene Ereignisse (engl. Skeletal Related Events), TNM-Klassifikation = T (Tumor), N (lat. Nodus, Lymphknoten), M (Metastasen), USA = United States of America, VAS = visuelle Analogskala.</p> <p>Quelle: (42, 49, 51, 53-55, 67, 76, 83, 90, 93-97)</p>						

Tabelle 4-138: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Prüfintervention	Kontrolle	Weitere Behandlungscharakteristika
TITAN (35, 45)	Apalutamid 240 mg (4x60 mg Tabletten)  + GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	Placebo 240 mg (4x60 mg Tabletten)  + GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	<p><u>Erlaubte Vorbehandlungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docetaxel (max. 6 Zyklen ohne Hinweis auf Progression unter Behandlung oder vor Randomisierung)</li> <li>- ADT (max. 6 Monate zur mHSPC Behandlung oder max. 3 Jahre für lokalen Prostatakrebs)</li> <li>- Max. 1 Strahlenbehandlung, chirurgische Therapie von Symptomen assoziiert mit metastasierender Erkrankung oder andere lokale Behandlungen (Bestrahlung/Prostatektomie), die min. 1 Jahr vor Randomisierung abgeschlossen wurde</li> <li>- Bei GnRH-Agonist-Gabe in den letzten 28 Tagen vor Randomisierung, musste ein Antiandrogen der ersten Generation für 14 Tage oder mehr vor der Randomisierung eingenommen werden.</li> </ul> <p><u>Medikation, die möglicherweise mit Apalutamid interagiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CYP3A4 Inhibitoren und Arzneimittel mit einem ähnlichen therapeutischen Index, welche mit CYP3A4 metabolisiert sind (Apalutamid ist ein Induktor von CYP3A4)</li> <li>- CYP2C8 Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil)</li> <li>- Bei Warfarin soll Prothrombin/INR überprüft werden und eine entsprechende Dosisanpassung von Warfarin stattfinden</li> </ul> <p>Der gleichzeitige Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen bzw. kurzzeitiger Gebrauch (<math>\leq 4</math> Wochen) wird erlaubt sofern klinisch indiziert, allerdings muss</p>



			schnellstmöglich eine Verringerung vollzogen werden
STAMPEDE – – Arm A vs. Arm C (51, 52, 67, 92)	Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) intravenös über die Dauer von 1 Stunde jeweils am 1. Tag des 21-Tages-Zyklus über max. 6 Zyklen  + Prednisolon 5 mg, 2x täglich  + ADT definiert als: GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration durch bilateral Orchiektomie	ADT (Definition siehe Prüfintervention)	<u>Spezielle Vorabmedikation:</u> - Dexamethason (8 mg) oral 12, 3 und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion oder nach lokalen Richtlinien  <u>Medikation, die möglicherweise mit Docetaxel interagiert:</u> - CYP3A induzierende/ inhibierende Substanzen wie Cyclosporine, Terfenadin, Ketoconazol, Erythromycin und Troleandomycin.
GETUG (55, 79, 80, 83)	Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) in 250 cm <sup>3</sup> 5%iger Glucoselösung, intravenös über die Dauer von 1 Stunde jeweils am 1. Tag des 21-Tages-Zyklus über 9 Zyklen  + ADT definiert als: GnRH-Agonisten oder chirurgische Kastration durch Orchiektomie, allein oder in Kombination mit nicht-steroidalen Antiandrogenen	ADT (Definition siehe Prüfintervention)	<u>Spezielle Vorabmedikation:</u> - Dexamethason (8 mg) oral 12, 3 und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion oder nach lokalen Richtlinien  <u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> - keine Angabe (k. A.)  <u>Spezielle Begleitmedikationen:</u> - k. A.
CHAARTED (42, 77, 98)	Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) intravenös am 1. Tag des 21-Tages-Zyklus über 6 Zyklen  + ADT definiert als: GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	ADT (Definition siehe Prüfintervention)	<u>Spezielle Vorabmedikation:</u> - Dexamethason (8 mg) oral 12, 3 und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion oder nach lokalen Richtlinien  <u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> - Antiandrogene (z. B. Bicalutamid oder Flutamid) können zusätzlich zur ADT, jedoch nicht allein, verabreicht werden.  <u>Spezielle Begleitmedikationen:</u> - Calcium Carbonat (500 mg/täglich)

- Vitamin D  
(min. 400 IU/taglich)

ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon, INR = internationaler normalisierter Anteil (engl. International Normalized Ratio), IU = internationale Einheiten (engl. International Units), k. A. = keine Angabe, m<sup>2</sup>=Quadratmeter, max. = Maximum, mg = Milligramm, mHSPC = metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), min = Minimum.

Quelle:

Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulation in TITAN – RCT für indirekte Vergleiche

<b>Charakteristika</b> ITT-Population	<b>Apalutamid + ADT</b> N=525	<b>Placebo + ADT</b> N=527
<b>Demografische Charakteristika</b>		
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
Mittelwert	68,9	67,9
Median	69,0	68,0
Min; Max	(45; 94)	(43; 90)
Standardabweichung	8,11	8,42
<b>Altersgruppe (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
<65	149 (28,4%)	182 (34,5%)
65-69	136 (25,9%)	108 (20,5%)
70-74	107 (20,4%)	124 (23,5%)
≥75	133 (25,3%)	113 (21,4%)
<b>Geschlecht (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
männlich	525 (100%)	527 (100%)
<b>Ethnie (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
Amerikanischer Indianer/Ureinwohner Alaskas	6 (1,1%)	13 (2,5%)
Asiatisch	119 (22,7%)	110 (20,9%)
Schwarz/ afroamerikanisch	10 (1,9%)	9 (1,7%)
Weiß	354 (67,4%)	365 (69,3%)
Andere	24 (4,6%)	22 (4,2%)
Multipel	1 (0,2%)	0
nicht berichtet	11 (2,1%)	8 (1,5%)
<b>Volksgruppe (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
Spanisch oder lateinamerikanisch	88 (16,8%)	86 (16,3%)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	425 (81,0%)	428 (81,2%)
Nicht berichtet	9 (1,7%)	7 (1,3%)
Unbekannt	3 (0,6%)	6 (1,1%)
<b>Körpergewicht [kg]</b>	<b>N=520</b>	<b>N=523</b>
Mittelwert	78,27	78,41
Median	76,60	77,00
Min; Max	(40,0; 141,0)	(40,7; 157,0)
Standardabweichung	15,506	16,805
<b>Körpergröße [cm]</b>	<b>N=519</b>	<b>N=524</b>
Mittelwert	171,34	172,00
Median	171,00	172,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	(147,0; 198,1)	(147,0; 194,0)
Standardabweichung	7,981	7,954
<b>Prostatakarzinom: klinische Erkrankungscharakteristika</b>		
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (in Monaten)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
Mittelwert	15,12	11,29
Median	4,11	4,04
Range	(0,5; 222,9)	(0,7; 341,4)
Standardabweichung	31,797	26,195
<b>Zeit von der Diagnose einer Metastase bis zur Randomisierung (in Monaten)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
Mittelwert	3,50	3,41
Median	2,63	2,69
Range	(0,5; 28,2)	(0,4; 27,1)
Standardabweichung	2,971	2,430
<b>Metastasenstatus zur Diagnose (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
M0	85 (16,2%)	59 (11,2%)
M1	411 (78,3%)	441 (83,7%)
MX	29 (5,5%)	27 (5,1%)
<b>Tumorstadium (T-Klassifikation) (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
T0	1 (0,2)	0 (0,0)
T1	41 (7,8)	27 (5,1)
T2	146 (27,8)	110 (20,9)
T3	210 (40,0)	225 (42,7)
T4	76 (14,5)	105 (19,9)
TX	51 (9,7)	60 (11,4)
<b>Gleason-Score bei Diagnosestellung (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
<7	41 (7,8%)	39 (7,4%)
7	133 (25,3%)	130 (24,7%)
8	161 (30,7%)	154 (29,2%)
9	165 (31,4%)	174 (33,0%)
10	25 (4,8%)	30 (5,7%)
<b>BPI-SF Schmerz Score (schlimmster Schmerz seit den letzten 24 Stunden)</b>	<b>N=503</b>	<b>N=513</b>
Mittelwert	1,93	1,84
Median	1,14	1,00
Range	(0,0; 10,0)	(0,0; 9,4)
Standardabweichung	2,190	2,127
<b>ECOG Performance Status (%)</b>	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

0	328 (62,5%)	348 (66,0%)
1	197 (37,5%)	178 (33,8%)
2	0	1 (0,2%)
<b>Vorrausgehende Docetaxel Therapie</b>		
	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
Nein	467 (89,0%)	472 (89,6%)
Ja	58 (11,0%)	55 (10,4%)
<b>Ausmaß der Krankheit beim Studieneintritt</b>		
Knochen	525 (100,0%)	527 (100,0%)
Knochen allein	289 (55,0%)	269 (51,0%)
Lymphknoten	199 (37,9%)	219 (41,6%)
Viszeral	56 (10,7%)	72 (13,7%)
Lunge	47 (9,0%)	64 (12,1%)
Leber	12 (2,3%)	13 (2,5%)
Weichteilgewebe	22 (4,2%)	27 (5,1%)
<b>Anzahl an Knochenläsionen beim Studieneintritt</b>		
≤10	318 (60,6%)	331 (62,8%)
>10	207 (39,4%)	196 (37,2%)
<b>Erkrankungsumfang</b>		
High Volume	325 (61,9%)	335 (63,6%)
Low Volume	200 (38,1%)	192 (36,4%)
<b>Baseline Laborparameter</b>		
<b>PSA [ng/mL]</b>		
	<b>N=525</b>	<b>N=527</b>
Mittelwert	60,26	55,97
Median	5,97	4,02
Range	(0,0; 2682,0)	(0,0; 2228,5)
Standardabweichung	210,688	198,998
<b>Hämoglobin [g/L]</b>		
	<b>N=522</b>	<b>N=521</b>
Mittelwert	135,20	135,19
Median	137,00	137,00
Range	(92,0; 186,0)	(91,0; 171,0)
Standardabweichung	16,185	15,316
<b>Lactatdehydrogenase [U/L]</b>		
	<b>N=503</b>	<b>N=502</b>
Mittelwert	191,30	192,35
Median	178,00	179,00
Range	(88,0; 1248,0)	(85,0; 1514,0)
Standardabweichung	75,756	83,351
<b>Alkalischen Phosphatase [U/L]</b>		
	<b>N=523</b>	<b>N=525</b>

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

Mittelwert	201,85	199,41
Median	98,00	94,00
Range	(26,0; 5193,0)	(32,0; 3892,0)
Standardabweichung	361,310	328,472
<b>TSH (mIU/L)</b>	<b>N=524</b>	<b>N=526</b>
Mittelwert	2,11	2,14
Median	1,66	1,53
Range	(0,0; 50,3)	(0,0; 106,5)
Standardabweichung	2,588	5,175
<p>ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivations Therapy), BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form, cm = Zentimeter, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, g = Gramm, ITT = Intention-To-Treat, kg = Kilogramm, L = Liter, Max = Maximum, Min = Minimum, mIU= milli-internationale Einheiten (engl. milli-international Unit), mL = Milliliter, N = Anzahl der einbezogenen Patienten, ng = Nanogramm, PSA = prostataspezifisches Antigen, TSH = Thyreotropin, U = Enzymeinheit (engl. Unit).</p> <p>Quelle: (35, 49)</p>		

Tabelle 4-140: Charakterisierung der Studienpopulation in STAMPEDE – Arm A vs. Arm C (Vergleich Docetaxel + ADT vs. ADT) – RCT für indirekte Vergleiche

<b>Charakteristika</b>	<b>Docetaxel + ADT</b>	<b>ADT</b>
mITT-Population, Subpopulation der fernmetastasierten Patienten <sup>a</sup>	N=362	N=724
<b>Demographische Charakteristika</b>		
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
Median	65	65
Interquartilsabstand	60; 70	60; 71
Min; Max	NA	NA
<b>Altersgruppe (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
<65	168 (46,4%)	320 (44,2%)
65-<75	162 (44,8%)	320 (44,2%)
≥75	32 (8,8%)	84 (11,6%)
<b>Geschlecht (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
männlich	362 (100%)	724 (100%)
<b>Prostatakarzinom: klinische Erkrankungscharakteristika</b>		
<b>Zeit seit Diagnose [Tage]</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
Median	73	69
Interquartilsabstand	55-95	49-92
<b>Tumorstadium (T-Klassifikation) zur Randomisierung (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
T0	1 (<1%)	3 (<1%)
T1	0 (0%)	12 (2%)
T2	51 (14%)	75 (10%)
T3	197 (54%)	404 (56%)
T4	82 (23%)	163 (23%)
TX	31 (9%)	67 (9%)
<b>Lymphknotenstatus (N-Klassifikation) zur Randomisierung (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
N0	118 (33%)	242 (33%)
N+	211 (58%)	416 (57%)
NX	33 (9%)	66 (9%)
<b>Stadium der Metastasierung (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
M1	362 (100%)	724 (100%)
<b>Betroffene Bereiche (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
Knochen	307 (85%)	634 (88%)
Leber	6 (2%)	15 (2%)
Lunge	13 (4%)	33 (5%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Lymphknoten	102 (28%)	221 (31%)
andere	25 (7%)	46 (6%)
<b>Gleason-Score bei Diagnosestellung (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
<7	65 (18%)	158 (22%)
8 bis 10	253 (70%)	480 (66%)
unbekannt	44 (12%)	86 (12%)
<b>ECOG Performance Status (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
0	270 (75%)	521 (72%)
≥1	92 (25%)	203 (28%)
<b>Schmerz durch PC (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
nicht vorhanden	270 (75%)	553 (76%)
vorhanden	88 (24%)	154 (21%)
unbekannt	4 (1%)	17 (2%)
<b>Krankheitsgruppe (%)</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
neu diagnostiziert M1	347 (96%)	689 (95%)
vorbehandelt M1	15 (4%)	35 (5%)
<b>Geplante oder derzeitige ADT (%)</b>	<b>N=592<sup>a</sup></b>	<b>N=1.184<sup>a</sup></b>
GnRH-basiert	581 (98%)	1.166 (98%)
Orchiektomie	2 (0%)	5 (0%)
Bicalutamide	9 (2%)	11 (1%)
maximale Androgenblockade	0 (0%)	2 (0%)
<b>Laborwerte</b>		
<b>PSA [ng/mL]</b>	<b>N=362</b>	<b>N=724</b>
Median	97	102,5
Interquartilsabstand	40,5; 340	32,8; 354
Min; Max	NA	NA
<p>a: Soweit verfügbar werden die Daten der Subpopulation der fernmetastasierten Patienten angegeben. In den angegebenen Fällen beziehen sich die Daten auf die Gesamtstudienpopulation in den Armen A und C und schließen daher auch nicht-metastasierte Patienten mit ein.</p> <p>ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon, Max = Maximum, Min = Minimum, mITT = Intention-To-Treat-Subpopulation der fernmetastasierten Patienten, mL = Milliliter, N = Anzahl Patienten in der Analyse-Population, ng = Nanogramm, PC = Prostatakarzinom (engl. Prostata cancer), PSA = prostataspezifisches Antigen, TNM-Klassifikation = T (Tumor), N (lat. Nodus, Lymphknoten), M (Metastasen).</p> <p>Quelle: (57)</p>		



Tabelle 4-141: Charakterisierung der Studienpopulation in GETUG – RCT für indirekte Vergleiche

<b>Charakteristika</b>	<b>Docetaxel + ADT</b>	<b>ADT</b>
ITT-Population	<b>N=192</b>	<b>N=193</b>
<b>Demographische Charakteristika</b>		
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>N=192</b>	<b>N=193</b>
Median	63	64
Interquartilsabstand	57; 68	58; 70
<b>Geschlecht (%)</b>	<b>N=192</b>	<b>N=193</b>
männlich	192 (100,0%)	193 (100,0%)
<b>Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere</b>		
<b>Zeit seit primärer Diagnose bis zur Randomisierung [Monate]</b>	<b>N=192</b>	<b>N=193</b>
Median	2,50	2,07
Interquartilsabstand	1,55; 10,91	1,36; 4,97
<b>Krankheitsgruppe (%)<sup>b</sup></b>	<b>N=192</b>	<b>N=193</b>
neu diagnostiziert M1c	128 (67%)	144 (75%)
vorbehandelt M1d	62 (32%)	46 (24%)
<b>Stadium der Metastasierung (%)</b>	<b>N=192</b>	<b>N=193</b>
M1	192 (100%) <sup>a</sup>	193 (100%) <sup>a</sup>
<b>Betroffene Bereiche (%)</b>	<b>N=192</b>	<b>N=193</b>
Knochen	155 (81%)	156 (81%)
Lymphknoten	100 (52%)	108 (56%)
Lunge	22 (11%)	22 (11%)
Leber	9 (5%)	3 (2%)
<b>Gleason-Score bei Diagnosestellung (%)</b>	<b>N=187</b>	<b>N=191</b>
< 8	84 (45%)	78 (41%)
≥ 8	103 (55%)	113 (59%)
<b>ECOG Performance Status (%)</b>	<b>N=183</b>	<b>N=183</b>
0	181 (99%)	176 (96%)
1-2	2 (1%)	7 (4%)
<b>Karnofsky-Score [%]</b>		
Median	100	100
Interquartilsabstand	90; 100	80; 100
<b>EORTC QLQ-C30 Global-Score</b>		
Mittelwert	67,4	65,4
Standardabweichung	20,2	21,9
<b>Prognostische Gruppe nach Glass (%)</b>	<b>N=192</b>	<b>N=193</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

gut	95 (49%)	96 (50%)
mittel	54 (28%)	57 (30%)
schlecht	43 (22%)	40 (21%)
<b>Beginn der ADT bis zur Studienaufnahme (%)</b>	<b>N=192</b>	<b>N=193</b>
15-60 Tage vorher	101 (53%)	91 (47%)
innerhalb von 15 Tagen vorher	91 (47%)	102 (53%)
<b>Laborwerte</b>		
<b>PSA [ng/mL]</b>		
Median	26,7	25,8
Interquartilsabstand	5,0; 106,2	5,0; 126,9
<p>a: Gemäß Einschlusskriterien.  b: fehlende Angabe bei 2 Patienten in der Docetaxel + ADT-Gruppe und bei 3 Patienten in der ADT-Gruppe  c: Metastasen bei der Diagnosestellung.  d: Metastasen nach der Behandlung der lokalen Erkrankung.</p> <p>ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, ITT = Intention-To-Treat, mL = Milliliter, N = Anzahl Patienten in der Analyse-Population, ng = Nanogramm, PSA = Prostataspezifisches Antigen.</p> <p>Quelle: (83)</p>		

Tabelle 4-142: Charakterisierung der Studienpopulation in CHAARTED – RCT für indirekte Vergleiche

<b>Charakteristika</b>	<b>Docetaxel + ADT</b>	<b>ADT</b>
ITT-Population	<b>N=397</b>	<b>N=393</b>
<b>Demographische Charakteristika</b>		
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>N=397</b>	<b>N=393</b>
Median	64	63
Min; Max	36; 88	39; 91
<b>Geschlecht (%)</b>	<b>N=397</b>	<b>N=393</b>
männlich	397 (100%)	393 (100%)
<b>Hautfarbe (%)</b>	<b>N=387<sup>a</sup></b>	<b>N=373</b>
Weiß	344 (88,9%)	330 (84,0%)
Schwarz/Afroamerikanisch	39 (10,1%)	37 (9,4%)
Asiatisch	3 (0,8%)	5 (1,3%)
Amerikanischer Indianer/Alaska	1 (0,3%)	1(0,3%)
<b>Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere</b>		
<b>Krankheitsgruppe (%)</b>	<b>N=397</b>	<b>N=393</b>
neu diagnostiziert M1c	289 (73%)	286 (73%)
vorbehandelt M1	108 (27%)	106 (27%)
<b>Stadium der Metastasierung (%)</b>	<b>N=397</b>	<b>N=393</b>
M1	397 (100%) <sup>b</sup>	393 (100%) <sup>b</sup>
<b>Erkrankungsumfang (%)</b>	<b>N=397</b>	<b>N=393</b>
Low	134 (k. A.)	143 (k. A.)
High	263 (k. A.)	250 (k. A.)
<b>Betroffene Bereiche (%)<sup>d</sup></b>	<b>N=397</b>	<b>N=393</b>
viszerales Gewebe	57 (14,4%)	66 (16,8%)
<b>Gleason-Score bei Diagnosestellung (%)</b>	<b>N=397</b>	<b>N=393</b>
4-6	21 (5,3%)	21 (5,3%)
7	96 (24,2%)	83 (21,1%)
8-10	241 (60,7%)	243 (61,8%)
Unbekannt	39 (9,8%)	46 (11,7%)
<b>ECOG Performance Status (%)</b>	<b>N=397</b>	<b>N=392</b>
0	277 (69,8%)	272 (69,4%)
1	114 (28,7%)	115 (29,3%)
2	6 (1,5%)	5 (1,3%)
<b>Vorherige PC-Behandlung (%)</b>	<b>N=397</b>	<b>N=393</b>
keine lokale Behandlung	289 (72,8%)	286 (72,8%)
primäre Bestrahlung	27 (6,8%)	33 (8,4%)

Prostatektomie	81 (20,4%)	73 (18,6%)
fehlende Angaben	0	1 (0,3%)
<b>Zeit seit Beginn der ADT bis zur Randomisierung [Monate]</b>	<b>N=344</b>	<b>N=340</b>
Median	1,2	1,3
Min; Max	0,03; 3,9	0,03; 3,9
<b>Laborwerte</b>		
<b>PSA [ng/mL]</b>	<b>N=392</b>	<b>N=392</b>
Median	50,9	52,1
Min; Max	0,2; 8.540,1	0,1; 8.056,0
<p>a: bei 10 Studienteilnehmern fehlt die Angabe Hautfarbe.  b: gemäß Einschlusskriterien.  c: nicht vorbehandelte Patienten.  d: Angaben nicht vollständig vorhanden.</p> <p>ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, ITT = Intention-To-Treat, Max = Maximum, Min = Minimum, mL = Milliliter, n = Anzahl gültiger Beobachtungen, N = Anzahl Patienten in der Analyse-Population, ng = Nanogramm, PC = Prostatakarzinom, PSA = prostataspezifisches Antigen, TNM-Klassifikation = T (Tumor), N (lat. Nodus, Lymphknoten), M (Metastasen).</p> <p>Quelle: (42, 76, 77)</p>		

## TITAN

**Studiendesign:** Die Studie TITAN ist eine multinationale, doppelblinde, zweiarmige und multizentrische, Phase III randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, bei der die Wirksamkeit von Apalutamid und ADT versus ADT im metastasierten hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird. Die Patienten sind erwachsen und weisen ein metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom auf. Stratifiziert wird nach Gleason-Score ( $< 7$  vs.  $\geq 7$ ), geographischer Region (Nordamerika und Europa vs. alle anderen Länder) und nach Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein) (35). Randomisiert wird in beide Behandlungsarme mit einem Verhältnis von 1:1 (35). Eine ADT kann mittels medikamentöser Kastration (z. B. durch GnRH-Agonisten oder -Antagonisten) oder mittels chirurgischer Kastration erfolgen (93). Als co-primärer Endpunkte sind das OS und das rPFS definiert. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch, Zeit bis zu einem skelettbezogenen Ereignis (SRE), Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression, EQ-5D VAS, Schmerzen gemäß BPI und Verträglichkeit.

**Patientenpopulation:** Eingeschlossen werden männliche Erwachsene mit diagnostiziertem, metastasierten, hormonsensitivem Prostatakarzinom. Alle Patienten haben einen ECOG Performance Status von 0 oder 1. Die Vorbehandlung ist beschränkt auf Docetaxel (maximal 6 Zyklen ohne Progression) und ADT für maximal 6 Monate bei metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und maximal 3 Jahre bei lokalem Prostatakarzinom (93).

Studienmedikation: Die Studienteilnehmer erhalten 240 mg Apalutamid (entsprechend 4 Tabletten à 60 mg) oder Placebo (dem Prüfpräparat entsprechend 4 Tabletten à 60 mg) oral 1x täglich jeweils in Kombination mit ADT in Form von GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration (93).

Studiendauer: Die Studie beinhaltet eine Screening-Phase von maximal 28 Tagen vor der Randomisierung (45). Die Behandlung findet bis zur Progression oder zum Auftreten von nicht-akzeptierbaren Toxizitäten statt. Die Behandlungsphase endet 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Im Anschluss findet eine Survival Follow-up-Phase statt.

Analysezeitraum: Die Rekrutierung fand zwischen 15. Dezember 2015 und 25. Juli 2017 statt. Der Datenschnitt erfolgte am 23. November 2018 (93).

Patientencharakteristika: Das Durchschnittsalter beträgt 69 Jahre im Apalutamid + ADT-Arm und 68 Jahre im ADT + Placebo-Arm. Die mediane Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung beträgt 4,1 Monate in der Apalutamid + ADT-Gruppe und 4,0 Monate in der ADT-Gruppe. Einen ECOG Performance Status von 0 weisen in der Apalutamid + ADT-Gruppe 62,5% und in der ADT-Gruppe 66,0% der Teilnehmer auf. Einen Performance Status von 1 weisen in der Apalutamid + ADT-Gruppe 37,5% und in der ADT-Gruppe 33,8% der Teilnehmer auf. Die PSA-Konzentration im Serum zu Studienbeginn beträgt 5,97 ng/mL im Apalutamid + ADT-Arm und 4,02 ng/mL im ADT-Arm. Ein Gleason-Score  $\geq 8$  tritt bei 66,9% der Teilnehmer im Apalutamid + ADT-Arm und bei 67,9% im ADT-Arm auf.

### **STAMPEDE – Arm A vs. Arm C (Vergleich Docetaxel + ADT vs. ADT)**

Die Ergebnisse zu der Studie STAMPEDE – Arm A vs. Arm C (Vergleich Docetaxel + ADT vs. ADT) werden anhand von patientenindividuelle Daten, zwei Publikationen (67, 92) und eines Studienregistereintrags (51) extrahiert. Für die Studie STAMPEDE werden publizierte Daten (67, 99) und Informationen aus den Studienprotokollen (verfügbar unter [www.stampetrial.org](http://www.stampetrial.org)) (87-89) sowie patientenindividuelle Daten für die Ergebnisdarstellung (100) berücksichtigt.

Studiendesign: Die Studie STAMPEDE ist eine multinationale, mehrstufige, mehrarmige und multizentrische, randomisierte Plattformstudie, bei der auch die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom verglichen wird. Die Patienten können entweder neu diagnostiziert oder vorab mit einer radikalen Radiotherapie oder einer Operation behandelt worden sein, sofern sie vor Randomisierung Anzeichen einer Progression aufwiesen. Stratifiziert wird nach randomisierendem Zentrum, Alter ( $< 70$  vs.  $\geq 70$  Jahre), Präsenz/ Abwesenheit von Metastasen, geplanter Radiotherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), ECOG Performance Status (0 vs. 1 oder 2), Art der ADT, Gebrauch von Aspirin (regulär, langfristig) oder NSAR (ja vs. nein). Randomisiert wird in beide Behandlungsarme mit einem Verhältnis von 2:1 (67, 99). Eine ADT kann mittels medikamentöser Kastration (z. B. durch GnRH-Agonisten und -Antagonisten) oder mittels chirurgischer Kastration erfolgen (67). Als primärer Endpunkt ist das OS, als intermediärer primärer Endpunkt das Überleben ohne

Therapieversagen (FFS) definiert. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind unerwünschte Ereignisse, symptomatische skelettbezogene Ereignisse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C3 mit prostataspezifischem QLQ PR25, EQ-5D-3L), progressionsfreies Überleben und Prostatakarzinom-spezifisches Überleben. Die unterschiedliche Zuordnung der Endpunkte zu primären, intermediären primären und sekundären Endpunkten resultiert aus dem mehrstufigen Design der Studie. Jeder Vergleich eines Interventionsarms mit dem Kontrollarm (Arm A) wird für mehrere Stufen durchgeführt: Eine Pilotphase, die Aktivitätsstufen I-III und eine so genannte finale Effektivitätsstufe. Primärer Endpunkt der Pilotphase ist die Verträglichkeit („Safety“) mit 30-50 zu rekrutierenden Patienten je Arm. Die Interventionsarme gehen nur dann in die nächste Stufe über, wenn sowohl Sicherheit, Toxizität als auch Durchführbarkeit nachgewiesen wird. Dennoch werden die Daten aller Patienten in die finale Analyse einbezogen, welche Gegenstand der vorliegenden Darstellung ist.

In den Aktivitätsphasen I-III ist der primäre Endpunkt das Überleben ohne Therapieversagen (FFS). Die aufeinanderfolgenden Aktivitätsstufen werden initiiert, sobald eine präspezifizierte Anzahl von FFS-Ereignissen eingetreten ist. Die finale Effektivitätsstufe beginnt, sobald eine präspezifizierte Anzahl von Todesfällen im Kontrollarm eingetreten ist. Weitere Details sind dem Studienprotokoll der Studie STAMPEDE, dem statistischen Analyseplan und der Publikation von Royston et al. zu entnehmen (90, 101).

Patientenpopulation: Eingeschlossen werden männliche erwachsene Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom, metastasiert, lymphknotenpositiv oder lokal fortgeschritten mit Hochrisiko-Konstellation oder Patienten, die bereits mit einer Radiotherapie oder einer Operation vorbehandelt worden sind und jetzt Anzeichen einer Progression in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium haben und mit einer langfristigen ADT beginnen sollen (67).

Studienmedikation: Die Studienteilnehmer erhalten in der Interventionsgruppe über maximal sechs Zyklen Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) alle drei Wochen + 10 mg Prednisolon täglich in Kombination mit einer ADT mittels GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgischer Kastration durch bilaterale Orchiektomie. Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhalten nur ADT (67).

Studiendauer: Die Studie beinhaltet eine Screening-Phase von fünf Wochen (35 Tagen) vor der Randomisierung mit einem anschließenden Bluttest zwei Wochen (14 Tage) vor der Randomisierung (Protokoll V1 (89)). Die Behandlungsphase wird nach Randomisierung so schnell wie möglich begonnen (Protokoll V8). Die Behandlung mit Docetaxel findet max. sechs Zyklen statt. Im Anschluss an die Behandlungsphase ist eine Nachbeobachtungsphase vorgesehen, in der die Patienten für die Dauer der klinischen Studie weiterhin unter Aufsicht eines Onkologen oder Urologen stehen (Protokoll V15 (91)) Die Hauptanalyse für den Vergleich der Kombinationstherapie gegen den Kontrollarm für das Überleben wird ermittelt nachdem ca. 267 Todesfälle im Kontrollarm eingetreten sind (90). Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 78,23 Monaten im Behandlungsarm und bei 76,35 Monaten im Kontrollarm.

Analysezeitraum: Initiiert wurde der Docetaxel-Arm (Arm C) gegen den Kontrollarm (Arm A) innerhalb der STAMPEDE Studie am 5. Oktober 2005 und beendet am 31. März 2013. Die Rekrutierungsphasen der Arme A und C liefen parallel. Der Datenschnitt erfolgte im Juli 2018 (57).

Patientencharakteristika: Das Durchschnittsalter beträgt 65 Jahre im Docetaxel + ADT-Arm und im ADT + Placebo-Arm. Das mediane Alter beträgt 65 Jahre in den beiden Behandlungsgruppen; die mediane Zeit zwischen Diagnose und erster Behandlung beträgt in beiden Gruppen ca. 2,5 Monate (73 Tage vs. 69 Tage). Einen ECOG Performance Status von 0 weisen in der Docetaxel + ADT-Gruppe 75% und in der ADT-Gruppe 72% der Teilnehmer auf. Einen Performance Status von 1 weisen in der Docetaxel + ADT-Gruppe 25% und in der ADT-Gruppe 28% der Teilnehmer auf. Die PSA-Konzentration im Serum zu Studienbeginn beträgt 97 ng/mL im Docetaxel + ADT-Arm und 102,5 ng/mL im ADT-Arm. Ein Gleason-Score  $\geq 8$  tritt bei 70% der Teilnehmer im Docetaxel + ADT-Arm und bei 66% im ADT-Arm auf (57).

## GETUG

Für die Studie GETUG werden Informationen aus drei Publikationen (79, 80, 83) sowie einem Studienregistereintrag (55) herangezogen.

Studiendesign: Die Studie GETUG ist eine multizentrische, offene, parallele, zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom verglichen wird (79, 83). Stratifiziert wird nach der Verwendung einer vorherigen Hormontherapie, der Verwendung einer vorherigen Chemotherapie und der prognostischen Gruppe nach Glass (schlecht, mittel, gut) (79, 83). Randomisiert wird mit einem Verhältnis von 1:1 (79, 83). Als primärer Endpunkt ist das OS definiert. Sekundäre Endpunkte sind das klinische PFS (PSA-Progression, biochemische PFS) und die Veränderung der Lebensqualität (79, 83).

Patientenpopulation: Eingeschlossen werden männliche erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem Adenokarzinom der Prostata, für die zudem ein radiologischer Nachweis von Metastasen vorliegt (83). Der Karnofsky-Score sollte bei mindestens 70% liegen, die Lebenserwartung mindestens 3 Monate betragen und die hepatischen, hämatologischen und renalen Funktionen sollten adäquat sein. Eine Behandlung mit ADT darf maximal zwei Monate vor Studieneinschluss begonnen worden sein. Patienten, die eine Chemotherapie zur Behandlung von Metastasen erhielten, werden ausgeschlossen.

Studienmedikation: Die Studienteilnehmer erhalten in der Interventionsgruppe Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) in 250 cm<sup>3</sup> 5%iger Glukoselösung, intravenös über die Dauer von einer Stunde jeweils am ersten Tag des 21-Tages-Zyklus über neun Zyklen in Kombination mit einer ADT mittels GnRH-Agonisten oder chirurgischer Kastration durch Orchiektomie, allein oder in Kombination mit nicht-steroidalen Antiandrogenen (79, 83). Eine Begleitmedikation mit Glukokortikoiden (8 mg Dexamethason oder Äquivalent) wird am Abend vor der Docetaxel-Infusion, am Tag der Docetaxel-Infusion und am Tag nach der Docetaxel-Infusion oral verabreicht. Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhalten nur ADT.

Studiendauer: Die Behandlung wird für maximal neun dreiwöchige Zyklen durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer lag 83,2 Monaten (79).

Analysezeitraum: Der Rekrutierungszeitraum liegt zwischen 18. Oktober 2004 und 31. Dezember 2008. Der Datenschnitt erfolgt am 31. Juli 2011 (83).

Patientencharakteristika: Das mediane Alter beträgt im Interventionsarm 63 Jahre und im Kontrollarm 64 Jahre (83). Die mediane Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung beträgt 2,50 Monate im Docetaxel + ADT-Arm und 2,07 Monate im ADT-Arm. Die mediane PSA-Konzentration im Serum zu Studienbeginn liegt im Docetaxel + ADT-Arm bei 26,7 ng/mL und im ADT-Arm bei 25,8 ng/mL. Einen ECOG Performance Status von 0 weisen im Docetaxel + ADT-Arm 99% und 96% im ADT-Arm auf. Ein Gleason-Score < 7 trat bei 45% der Teilnehmer im Docetaxel + ADT-Arm und bei 41% im ADT-Arm auf. Bei 55% der Teilnehmer im Docetaxel + ADT-Arm liegt der Gleason-Score  $\geq$  8 und im ADT-Arm bei 59% (83).



## CHAARTED

Für die Studie CHAARTED werden Informationen aus drei Publikationen (42, 76, 77) sowie einem Studienregistereintrag (53, 54) herangezogen.

Studiendesign: Die Studie CHAARTED ist eine multizentrische, offene, parallele, zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom verglichen wird. Stratifiziert wird nach Alter (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), ECOG Performance Status (0 vs. 1 vs. 2), geplanter Verwendung einer Androgenblockade für mehr als 30 Tage (ja vs. nein) oder von Zoledronsäure oder Denosumab (ja vs. nein), Dauer der vorherigen adjuvanten ADT (< 12 Monate vs. ≥ 12 Monate) und Erkrankungsumfang (hohes Volumen vs. niedriges Volumen) (102). Randomisiert wird mit einem Verhältnis von 1:1. Als primärer Endpunkt ist das OS definiert. Sekundäre Endpunkte sind Zeit bis zur klinischen Progression, Zeit bis zum kastrationsresistentem Prostatakarzinom, Anteil an Patienten mit vollständiger PSA-Antwort und Veränderung der Lebensqualität (42, 79).

Patientenpopulation: Eingeschlossen werden männliche erwachsene Patienten mit pathologischer Diagnose eines Prostatakarzinoms oder Prostatakarzinom definiert über einen erhöhten PSA-Spiegel, radiologische Evidenz für Metastasen und einem ECOG Performance Status von 0, 1 oder 2. Eine vorherige adjuvante Behandlung mit ADT ist zugelassen sofern die Dauer 24 Monate oder weniger betrug und eine Progression mehr als zwölf Monate nach dem Behandlungsabschluss auftrat. Patienten, die eine ADT zur Behandlung einer metastasierten Erkrankung erhielten, sind geeignet falls keine Evidenz für Metastasen vorliegt und die Behandlung innerhalb der letzte 120 Tage vor Randomisierung fortgeführt wurde. Die Organfunktion muss adäquat für eine Behandlung mit Docetaxel sein (74).

Studienmedikation: Die Studienteilnehmer erhalten in der Interventionsgruppe Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) intravenös jeweils am ersten Tag des 21-Tages-Zyklus über sechs Zyklen in Kombination mit einer ADT mittels GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgischer Kastration. Eine Begleitmedikation mit Glukokortikoiden (8 mg Dexamethason) erfolgt 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion. Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhalten nur ADT (42, 77, 79).

Studiendauer: Die Behandlung wird für sechs dreiwöchige Zyklen durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 53,7 Monaten (77).

Analysezeitraum: Der Rekrutierungszeitraum liegt zwischen 28. Juli 2006 und 21. November 2012. Der Datenschnitt erfolgt am 23. Dezember 2013 (103) bzw. am 23. April 2016 (77).

Patientencharakteristika: Das mediane Alter beträgt im Interventionsarm 63 Jahre und im Kontrollarm 64 Jahren. Die mediane PSA-Konzentration im Serum zu Studienbeginn liegt im Docetaxel + ADT-Arm bei 50,9 ng/mL und im ADT-Arm bei 52,1 ng/mL. Einen ECOG Performance Status von 0 weisen im Docetaxel + ADT-Arm 69,8% und 69,4% im ADT-Arm

auf. Ein Gleason-Score  $\geq 8$  trat bei 60,7% der Teilnehmer im Docetaxel + ADT-Arm und bei 61,8% im ADT-Arm auf (42, 76, 77).

### **Übereinstimmungen und Unterschiede zwischen den Studien für einen indirekten Vergleich von Apalutamid + ADT versus Docetaxel + ADT**

Bei den für einen adjustierten indirekten Vergleich Apalutamid + ADT versus Docetaxel + ADT eingeschlossenen Studien TITAN, STAMPEDE (Arm A vs. Arm C), GETUG und CHAARTED handelt es sich um klinische, randomisierte, parallele Studien mit dem gemeinsamen Brückenkomparator ADT. Die Studie TITAN ist dabei als einzige doppelblind und unter zusätzlicher Placebo-Gabe im Kontrollarm durchgeführt worden. In der Studie STAMPEDE (Arm A vs. Arm C) wird Docetaxel in Kombination mit Prednisolon verabreicht. In den Studien STAMPEDE (Arm A vs. Arm C), GETUG und CHAARTED wurden andere Glukokortikoide verabreicht. Die Verabreichung der Glukokortikoide erfolgte in der STAMPEDE (Arm A vs. Arm C) als Dauertherapie während der 18-wöchigen Interventionsphase. In den Studien GETUG und CHAARTED erfolgte die Gabe von Glukokortikoide als Begleitmedikation zur Docetaxel-Infusion.

Die in den Tabellen Tabelle 4-139 bis Tabelle 4-142 dargestellten demographischen und klinischen Charakteristika erlauben eine hinreichende Bewertung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen. Anhand der verfügbaren Informationen wird von einer ausreichenden Homogenität, sowohl studienintern als auch zwischen den Studien, ausgegangen. Demographisch ähneln sich die Studienpopulationen bzgl. des medianen Alters. Die STAMPEDE Studie weist jedoch eine jüngere Altersstruktur im Vergleich zur TITAN Studie auf. In den Studien TITAN und CHAARTED haben mindestens zwei Drittel der Studienteilnehmer einen kaukasischen Hintergrund. Für die Studien GETUG und STAMPEDE liegen keine genauen Angaben zur ethnischen Zusammensetzung vor, wobei erstere in französischen und belgischen Studienzentren und letztere in Zentren in UK und Schweiz durchgeführt wurde. In den Studien TITAN, STAMPEDE, GETUG und CHAARTED liegen die Ergebnisse für die relevante Population des metastasierten Prostatakarzinoms vor. Der ECOG Performance Status ist in den Studien TITAN und CHAARTED mit jeweils ca. zwei Drittel Studienteilnehmer mit Status 0 vergleichbar verteilt, in der Studie GETUG wurden fast ausschließlich Teilnehmer mit Status 0 eingeschlossen. In der Studie STAMPEDE haben drei Viertel der Studienteilnehmer einen ECOG Performance Status 0. In der Studie TITAN zeigt sich anhand der krankheitsspezifischen Charakteristika wie ein höherer ECOG Performance Status und ein höheres Alter eine höhere Morbidität im Vergleich zur Studie STAMPEDE. Unterschiede zwischen der TITAN und der dargestellten STAMPEDE-Population bestehen zudem darin, dass in der STAMPEDE alle Patienten eine neue Diagnose erhalten hatten. Die mediane Zeit von Diagnose bis zur Randomisierung war mit 73 (Docetaxel-Arm) bzw. 69 Tagen (Kontroll-Arm) kürzer als in der TITAN Population, hier lag dieser Zeitraum bei 4,11 (Apalutamid-Arm) bzw. 4,04 Monaten (Kontroll-Arm). Insgesamt stehen die aufgeführten Unterschiede der beschriebenen Studien einer hinreichenden Vergleichbarkeit für einen indirekten Vergleich nicht entgegen.

Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT im mHSPC werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotential für alle Wirksamkeitsendpunkte wird sowohl für die Studie TITAN als auch für die Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE als niedrig eingestuft. Die Verträglichkeitsendpunkte werden für die Studie TITAN aufgrund einer möglichen informativen Zensierung und für die Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE aufgrund einer möglichen informativen Zensierung und der fehlenden Verblindung als hoch verzerrt eingeschätzt.

Bei den für einen adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT eingeschlossenen Studien STAMPEDE (Arm A versus Arm C), GETUG und CHAARTED handelt es sich um nicht verblindete Studien mit dem Brückenkomparator ADT. Die Studie TITAN ist als einzige doppelblind und mit zusätzlicher Placebo-Gabe zu ADT im Kontrollarm durchgeführt worden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher sind Ergebnisse für alle der vier Nutzenbewertungskategorien verfügbar (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit). Des Weiteren wurden auf Grundlage der verfügbaren Individualdaten aus der Studie STAMPEDE ergänzende Analysen auf Endpunktebene und für Subgruppen durchgeführt.

Anhand der verfügbaren Baseline Charakteristika der Studien wird wie oben beschrieben von einer ausreichenden Homogenität, sowohl studienintern als auch zwischen den Studien, ausgegangen. Klinisch können für die Studien TITAN, GETUG und STAMPEDE Ergebnisse zur relevanten Population von metastasierten Patienten herangezogen werden. Für die Studie STAMPEDE (Arm A versus Arm C) liegen für einige Endpunkte bereits publizierte Ergebnisse zur Subpopulation mit metastasierten Patienten vor. Des Weiteren hat eine Vereinbarung zwischen der STAMPEDE Studiengruppe und Janssen den Zugang zu patientenindividuellen Daten der STAMPEDE Studie ermöglicht.

Die Operationalisierung der Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und rPFS ist zwischen den Studien für Apalutamid und Docetaxel vergleichbar. Lediglich bei der STAMPEDE Studie weicht die Operationalisierung für den Endpunkt rPFS ab, sodass im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt rPFS die Daten der STAMPEDE Studie nur innerhalb einer Sensitivitätsanalyse analysiert werden. Die Operationalisierung des Morbiditätsendpunktes Skelettbezogene Ereignisse und des Lebensqualitätsendpunktes FACT-P ist wiederum vergleichbar zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE bzw. den Studien TITAN und CHAARTED. Insgesamt kann die Vergleichbarkeit der adjustierten indirekten Vergleiche in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als hinreichend hoch eingestuft werden.

Um die Vergleichbarkeit der Verträglichkeitsendpunkte zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE zu bewerten, werden folgende Themen diskutiert: Transformation der Kodierung

der Unerwünschten Ereignisse, Vergleich der Daten aus verblindeter und unverblindeter Erhebung sowie die Beobachtungsdauer.

Transformation der Kodierung der Unerwünschten Ereignisse:

Die Studie STAMPEDE verwendet für die Dokumentation der UE die CTCAE Version 3.0. (104). Damit basiert die Dokumentation der UE, im Vergleich zur Studie TITAN (Version 4.03), für die Studie STAMPEDE auf einer älteren Version der CTCAE Klassifizierung, woraus sich Implikationen für die Detailbetrachtung des Verträglichkeitsprofils auf SOC und PT Ebene ergeben könnten:

Während die Definition von UE gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit entlang der Schweregrade (milde, moderate, schwere, lebensbedrohliche oder mit dem Tod einhergehende UE) sowohl für die CTCAE Version 3.0 (STAMPEDE) als auch für die Version 4.03 (TITAN) identisch ist, folgt die CTCAE Version 3.0 auf Ebene der SOC nicht der Kodierung nach MedDRA, sondern der CTCAE Klassifizierung, die bis zum Mai 2009 regelhaft angewendet wurde. Dabei handelt es sich um die Aufnahme von UE auf Basis von Kategorien, welche grundlegend den SOC der MedDRA Klassifizierung der Version 4.03 ähneln.

Dadurch ergibt sich für einige unerwünschte Ereignisse (UE) eine sich zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE auf Detailebene (SOC und PT) unterscheidende Zuordnung bzw. Beschreibung zu Nebenwirkungskategorien. Die Anwendung der Version 3.0 lässt sich dadurch erklären, dass der Rekrutierungsbeginn für die Studie STAMPEDE (Oktober 2005) vor dem Zeitpunkt der Anpassung der CTCAE Klassifizierung liegt, durch welche die Kodierung der UE nach MedDRA Systematik eingeführt wurde (Mai 2009).

Um einen Vergleich der UE auf Detailebene zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE gemäß MedDRA Klassifizierung zu ermöglichen, erfolgte eine Transformation der Verträglichkeitsdaten der Studie STAMPEDE gemäß den Richtlinien des National Cancer Instituts in Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe. Dazu wurde das Dokument „CTCAE v3.0 (MedDRA 10.0) to CTCAE v4.0 (MedDRA 12.1)“ von der Homepage des National Cancer Institut herangezogen (105). Mit diesem Dokument ist eine Kodierung der unerwünschten Ereignisse ohne Informationsverlust von Version 3.0 auf Version 4.0 möglich.

Ergänzend zu den Ereignissen, die bereits nach CTCAE Version 3.0 kategorisiert waren und in Version 4.0 übertragen werden konnten, bestanden Ereignisse, die von der STAMPEDE Studiengruppe noch keiner Kategorie der CTCAE Version 3.0 zugeordnet wurden. Diese Ereignisse wurden für die *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* in enger Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe gesichtet und in MedDRA 12.1 überführt.

Dadurch konnte eine nahezu vollständige Überführung der Verträglichkeitsdaten für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* und *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* der Studie STAMPEDE in die aktuell gültige Systematisierungslogik nach CTCAE Version 4.0 gemäß MedDRA sichergestellt werden. Für die darüber hinaus bestehenden Ereignisse mit einem

*CTCAE-Grad*  $\leq 2$  wurde diese Zuordnung der dokumentierten Ereignisse zu SOC und PT nicht vorgenommen.

Alle in der STAMPEDE Studie auftretenden UE werden in den Analysen zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit eingeschlossen. Es kann festgehalten werden, dass die Zuordnung nach MedDRA lediglich auf der Detailebene der SOC und PT notwendig war. Die oben beschriebene Transformation sowie die nachträgliche Zuordnung von dokumentierten UEs ermöglicht einen aussagekräftigen Vergleich auf SOC und PT Ebene für die *SUE* und *Schweren UE* (*CTCAE-Grad*  $\geq 3$ ).

Für *Jedes UE* wurde unabhängig von der konkreten Bezeichnung eine CTCAE Schweregrad Einteilung vorgenommen, sodass auf übergeordneter Ebene jedes UE in die Analysen eingeflossen ist. Auch für die SUE galt, dass unabhängig von der genauen Bezeichnung jedes SUE anhand einer präspezifizierten Definition von „schwerwiegend“ bewertet und als „schwerwiegend“ kategorisiert wurde. Somit ist sichergestellt, dass alle als „schwerwiegend“ und „schwer“ eingestuften UE in die übergeordnete Analyse der *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* und *Schweren UE* (*CTCAE-Grad*  $\geq 3$ ) einfließen.

Hinsichtlich des Vergleiches von Daten aus einer verblindeten (Studie TITAN) und unverblindeten Erhebung (Studie STAMPEDE) ist Folgendes anzumerken:

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine offene Studie, während die Datenerhebung in der Studie TITAN doppelblind erfolgt. Die Implikation einer fehlenden Verblindung kann in einer geringeren Dokumentation von UE im Kontrollarm der STAMPEDE Studie im Vergleich zur TITAN Studie bestehen, z.B. wenn bekannte und vertraute Nebenwirkungen von ADT nicht mehr dokumentiert werden. Jedoch ist insbesondere für die Kategorien *SUE* und *Schwere UE* (*CTCAE-Grad*  $\geq 3$ ) nicht davon auszugehen, dass UE mit einer derartigen Beeinträchtigung für den Patienten nicht identifiziert werden. Dies trifft insbesondere für die SOC „Störungen des Blut- und Lymphsystems“ in der Kategorie SUE zu. Alle auftretenden Ereignisse in dieser SOC stellen per Definition lebensbedrohliche oder potentiell lebensbedrohliche Ereignisse dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass in der Dokumentation derartiger Ereignisse kein Unterschied zwischen dem Docetaxel + ADT und ADT Arm besteht.

Im Gegensatz zur STAMPEDE Studie war die TITAN Studie Placebo-kontrolliert. Dadurch könnten in der Studie TITAN UE aufgrund der Placebo-Gabe entstanden sein. Diesen Mechanismus gibt es in der STAMPEDE Studie nicht. Jedoch können insbesondere die Endpunkte *SUE* und *Schwere UE* (*CTCAE-Grad*  $\geq 3$ ) trotz fehlender Placebo-Gabe in der Studie STAMPEDE als robust eingestuft werden. Schwerwiegende UE sind in beiden Studien gemäß der ICH-Guideline E2 identisch definiert und beinhalten lebensbedrohliche, potentiell lebensbedrohliche oder solche UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen. Bei näherer Betrachtung der in der Kategorie *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* auftretenden SOC und PT kann ein verzerrender Einfluss von Placebo ausgeschlossen werden. Ausschlaggebend für den Vorteil von Apalutamid gegenüber Docetaxel in diesem Endpunkt sind die SOC „Störungen des Blut- und Lymphsystems“ und die PT „febrile Neutropenie“. Es ist nicht zu erwarten, dass Patienten unter Placebo diese Art von Schwerwiegenden unerwünschten

Ereignisse entwickeln, sodass der Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als robust eingestuft werden kann.

Hinsichtlich der Beobachtungsdauern in den jeweiligen Studien TITAN und STAMPEDE kann Folgendes festgestellt werden:

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN für Apalutamid und der Studie STAMPEDE sowie den Studien CHAARTED und GETUG für Docetaxel ist limitiert durch unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zwischen den Docetaxel Studien, als auch zwischen Apalutamid und Docetaxel. Eine Therapie mit Docetaxel ist aufgrund ihrer festgelegten Verabreichung in Zyklen zeitlich begrenzt, wohingegen Apalutamid und ADT sowie auch ADT als Monotherapie bis zur Progression eine Dauertherapie darstellt. Ein potenziell verzerrender Effekt liegt insbesondere für die Verträglichkeitsendpunkte vor, da eingeschlossene Patienten unterschiedlich lange unter dem jeweiligen Risiko standen, ein UE zu erleiden. Sowohl in der TITAN als auch in der STAMPEDE Studie wurden für die Verträglichkeits-Endpunkte die Treatment-emergent UE herangezogen, sodass alle Ereignisse in die Analysen einfließen, die bis zu 30 Tage nach Therapieende dokumentiert waren. Dies hatte für die Studie STAMPEDE zur Folge, dass im ADT-Arm stetig weitere Ereignisse auftreten konnten, während keine Ereignisse mehr im Arm Docetaxel und ADT gezählt wurden. In einer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Verträglichkeitsendpunkte der Studie STAMPEDE wurden deshalb statt der Treatment-emergent UE für den Behandlungsarm mit Docetaxel alle Ereignisse bis zum Start einer Folgetherapie gezählt. Sowohl für die Hauptanalyse als auch für die Sensitivitätsanalyse wurden adjustierte indirekte Vergleiche berechnet. Die Konsistenz der Ergebnisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalysen verdeutlichen die Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Die Vergleichbarkeit des indirekten Vergleichs ist durch die beschriebenen potentiellen methodischen Limitationen beeinflusst, jedoch kann insbesondere für die Endpunkte *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* von einer hohen Vergleichbarkeit und Aussagesicherheit ausgegangen werden. Der hohe Evidenzgrad und die Homogenität der eingeschlossenen Studien, die vergleichbaren Operationalisierungen der Endpunkte und die Ausprägung der Effektstärken sind weitere Merkmale, die eine hohe Aussagesicherheit untermauern.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie TITAN wird global, die Studien STAMPEDE und GETUG in europäischen Ländern, sowie die Studie CHAARTED nur in den USA durchgeführt. Informationen zum ethnischen Hintergrund beschreiben diesen als überwiegend kaukasisch (Ethnie Weiß), so dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Ebenso entspricht die Altersverteilung in den Studien den Angaben zur Zielpopulation in Deutschland (vgl. Modul 3). Die in den Studien verwendeten Methoden zur Erfassung und Auswertung eines Ansprechens auf die Prostatakrebsbehandlung entsprechen den Methoden in der klinischen Praxis. Daher kann

davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### 4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-143: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TITAN	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
STAMPEDE	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
GETUG	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
CHAARTED	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### TITAN

Die Studie TITAN ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase III Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT vs. Placebo und ADT im hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird. Die Randomisierung ist zentralisiert erfolgt und wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) unterstützt. Mittels Stratifizierung nach Gleason-Score zur Diagnose ( $\leq 7$  vs.  $> 7$ ), Region (Nordamerika und Europäische Union vs. andere Länder) und vorheriger Behandlung mit Docetaxel (ja vs. nein) und permutierter Blockrandomisierung wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte Patientencharakteristika niedrig gehalten. Da es sich in dieser Studie um eine doppelte Verblindung handelt, ist die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfarzten und Prüfpersonal unbekannt. Die gemäß Protokoll durch ein zentrales Labor durchgeführte unabhängige und verblindete Evaluation von vorliegenden Ergebnissen aus bildgebenden Verfahren sowie von relevanten klinischen Informationen zur Baseline hinsichtlich der Eignungsprüfung von Patienten zum Einschluss in die Studie TITAN trägt zudem zur Sicherstellung eines niedrigen Verzerrungspotenzials bei. Eine Entblindung der

Studie ist erst nach unabhängiger Evaluation der in diesem Dossier dargestellten Daten durch das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) und einer daraufhin ausgesprochenen Empfehlung zur Entblindung der Studie erfolgt, wodurch eine Verzerrung durch diesen Punkt nicht eintritt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher als niedrig angesehen.

### **STAMPEDE**

Die Studie STAMPEDE ist eine multinationale, mehrstufige, mehrarmige, multizentrische, randomisierte Plattformstudie, bei der – neben weiteren Interventionen – die Wirksamkeit von Docetaxel + ADT versus ADT, im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen werden. Die Patienten können entweder neu-diagnostiziert sein, oder wurden vorab mit einer radikalen Radiotherapie oder einer Operation behandelt, weisen nun jedoch Anzeichen einer Progression auf. Die Randomisierung der Patienten erfolgt zentral anhand eines computergestützten Algorithmus, entwickelt und betrieben durch die Medical Research Council Clinical Trials Unit am University College London (MRC CTU am UCL) (90, 99). Mittels Stratifizierung nach randomisierendem Zentrum, Metastasen (M0 vs. M1), Lymphknotenbefall (N0 vs. NX vs. N+), Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung ( $\leq 69$  Jahre vs.  $\geq 70$  Jahre), ECOG Performance Status (0 vs. 1-2), ADT-Methode (Orchiektomie vs. GnRH-Agonist vs. GnRH Antagonist vs. Maximum Androgen-Blockade [MAB]), regelmäßiger Aspiringebrauch oder Gebrauch von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID) (ja vs. nein), geplante Radiotherapie (ja vs. nein) wird das Verzerrungspotential durch ungleichverteilte Patientencharakteristika niedrig gehalten. Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie ohne Verblindung des Personals oder Patienten. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig angesehen.

### **GETUG**

Die Studie GETUG ist eine multizentrische, parallele, zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel + ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird. Die Randomisierung der Patienten ist zentral erfolgt. Mittels Stratifikation nach Verwendung einer vorherigen Hormontherapie (ja vs. nein), Verwendung einer vorherigen Chemotherapie (ja vs. nein) und prognostischer Gruppe nach Glass (schlecht, mittel, gut) wird das Verzerrungspotential durch ungleichverteilte Patientencharakteristika niedrig gehalten. Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie ohne Verblindung des Personals oder Patienten. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig angesehen.



**CHAARTED**

Die Studie CHAARTED ist eine multizentrische, parallele, zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel + ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird. Die Randomisierung der Patienten ist zentral erfolgt. Mittels Stratifikation nach Alter (< 70 vs.  $\geq$  70 Jahre), ECOG Performance Status (0 vs. 1 vs. 2), geplanter Verwendung einer Androgenblockade für mehr als 30 Tage (ja vs. nein) oder von Zoledronsäure oder Denosumab (ja vs. nein), Dauer der vorherigen adjuvanten ADT (< 12 Monate vs.  $\geq$  12 Monate) und Erkrankungsumfang (hohes Volumen vs. niedriges Volumen) wird das Verzerrungspotential durch ungleichverteilte Patientencharakteristika niedrig gehalten. Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie ohne Verblindung des Personals oder Patienten. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig angesehen.

### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität		Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Verträglichkeit
	OS	rPFS	SRE	FACT-P	EORTC QLQ-C30 + PR25	
TITAN <sup>a</sup>	Ja (43, 49)	Ja (43, 49)	Ja (43, 49)	Ja	Nein	Ja
STAMPEDE	Ja (100)	Ja <sup>b</sup> (100)	Ja (100)	Nein (100)	Ja <sup>c</sup> (100)	Ja (100)
CHAARTED	Ja (77)	Ja (77)	Nein	Ja (76)	Nein	Ja <sup>c</sup> (53, 106)
GETUG	Ja (80)	Ja (80)	Nein	Nein	Ja <sup>c,d</sup> (83)	Ja <sup>c</sup> (83)

a: Einzelstudienendpunkte zur TITAN sind auch in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.  
b: Das progressionsfreie Überleben enthält radiologische und klinische Merkmale der Progression.  
c: Es sind keine Daten für einen indirekten Vergleich nach Bucher verfügbar, es erfolgt jedoch eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse in dieser Nutzendimension.  
d: Nur QLQ-C30.  
Quelle: (107)

#### 4.3.2.1.3.1 Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

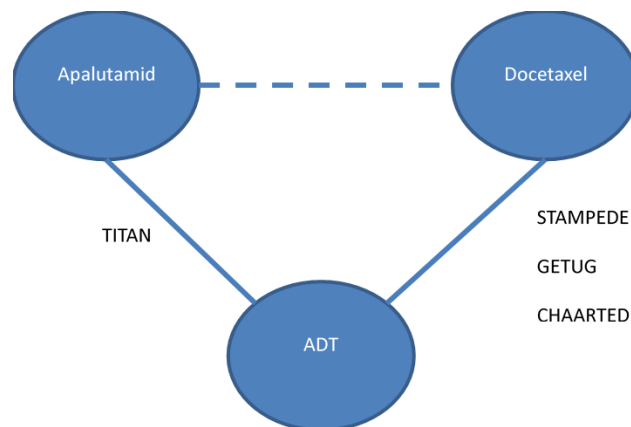
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für *Gesamtüberleben (OS)* in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Apalutamid	ADT	Docetaxel
1	TITAN	•	•	
3	STAMPEDE		•	•
	GETUG		•	•
	CHAARTED		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-146: Operationalisierung von *Gesamtüberleben (OS)*

Studie	Operationalisierung
TITAN	In der Studie TITAN wird der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyseauswertung am Leben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.
STAMPEDE	In der Studie STAMPEDE wird das OS definiert als Zeitraum von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten erfassten Zeitpunkt zensiert.
GETUG	In der Studie GETUG wird das OS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.
CHAARTED	Das OS ist definiert als Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Tod oder zum letzten Datum, an dem der Patient bekanntermaßen noch lebte. <u>Zeitrahmen:</u> <2 Jahre nach Studieneintritt wird alle 3 Monate überprüft; 2-5 Jahre nach Studieneintritt wird alle 6 Monate eine geprüft; 5-10 Jahre nach Studieneintritt wird jährlich überprüft.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
STAMPEDE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
GETUG	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHAARTED	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für alle eingeschlossenen Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der Studie TITAN ist eine adäquate Verblindung der Endpunkterheber erfolgt. Die Erhebung des Endpunkts in den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG erfolgte nicht

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

verblindet. Der Endpunkt wird in allen Studien innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Für alle Studien kann von keiner ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Gesamtüberleben* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-148: Ergebnisse für *Gesamtüberleben (OS)* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR <sup>a</sup> [95%-KI]
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	83/525 (15,8%)	NA <sup>b</sup>	0,671 (43, 49) [0,51; 0,89]
	Placebo + ADT	117/527 (22,2%)	NA <sup>b</sup>	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	225/362 (62,2%)	59,1 <sup>c</sup>	0,81 (57, 100) [0,69; 0,95]
	ADT	494/724 (68,2%)	43,1 <sup>c</sup>	
GETUG	Docetaxel + ADT	115/192 (59,9%)	62,1 <sup>d</sup>	0,88 (80) [0,68; 1,14]
	ADT	127/193 (65,8%)	48,6 <sup>d</sup>	
CHAARTED	Docetaxel + ADT	188/397 (47,4%)	57,6 <sup>e</sup>	0,72 (77) [0,59; 0,89]
	ADT	211/393 (53,7%)	47,2 <sup>e</sup>	
<b>Metaanalyse</b>				
GETUG+ CHAARTED + STAMPEDE	Docetaxel + ADT	NA	NA	0,79 <sup>f</sup> [0,71; 0,89]
	ADT	NA	NA	
<p>a: Unterschiede zwischen den Forest Plots und den Originaltabellen entstehen aufgrund von Rundungseffekten. Diese sind marginal und haben keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis.  b: Medianes Follow-up in der Gesamtpopulation=22 Monate  c: Medianes Follow-up im Interventions-/Kontrollarm =76,35/78,23 Monate  d: Medianes Follow-up in der Gesamtpopulation=83,9 Monate  e: Medianes Follow-up in der Gesamtpopulation=53,7 Monate  f: <i>Fixed effect model</i> (<math>I^2=0\%</math>, <math>\tau^2=0</math>, <math>p=0,46</math>)  ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), HR = Hazard Ratio, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), KI = Konfidenzintervall, n bzw. N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: (43, 49, 57, 77, 80, 100)</p>				

Die jeweils korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven und Forest-Plots sind in Anhang 4-G abgelegt.

**RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC*****TITAN***

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* sind in den vorliegenden Daten nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 22 Monaten insgesamt 83 (15,8%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 117 (22,2%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,671 [0,51; 0,89]. Das mediane *Gesamtüberleben* ist sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm noch nicht erreicht.

***STAMPEDE***

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* sind in den vorliegenden Daten nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 78,2 Monaten insgesamt 225 (62,2%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT, sowie 494 (68,2%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,808 [0,69; 0,95]. Das mediane *OS* ist im Behandlungsarm 59,105 Monate und damit länger als im Kontrollarm (43,105 Monate).

***GETUG***

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* sind in den vorliegenden Daten nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 83,9 Monaten insgesamt 115 (59,9%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 127 (65,8%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,88 [0,68; 1,14].

***CHAARTED***

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* sind in den vorliegenden Daten nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 53,7 Monaten insgesamt 188 (47,4%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 211 (53,7%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,72 [0,59; 0,89].

***GETUG + CHAARTED + STAMPEDE***

In einer metaanalytischen Zusammenfassung (*Fixed effect model* [ $I^2=0\%$ ,  $\tau^2=0$ ,  $p=0,46$ ]) beträgt das HR für den Endpunkt *OS* 0,79 [0,71; 0,89].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-149: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für *Gesamtüberleben (OS)* aus RCT

Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	0,83 [0,60; 1,14] 0,247
TITAN vs STAMPEDE, GETUG und CHARTED	0,84 [0,62; 1,14] 0,268
HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (107)	

### **Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC**

#### ***Homogenität der Ergebnisse***

Die Operationlasierung der Analysen sind vergleichbar. Die Population der Studie STAMPEDE ist im Vergleich zu der der Studie TITAN etwas jünger und weniger morbid, vermutlich da ein Einschluss auch von einer Bewertung des Prüfarztes bzgl. der Eignung für eine belastende Chemotherapie abhängig war. Zwischen den eingeschlossenen Studien kann dennoch unter Betrachtung der weiteren Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine größtenteils ähnliche Altersstruktur und Verteilung der Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

#### ***Ergebnisse zu den Effekten***

In Tabelle 4-149 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aufgeführt.

*TITAN vs. STAMPEDE*

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE keinen signifikanten Unterschied, wobei sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Apalutamid vs. Docetaxel zeigt.

*TITAN vs. STAMPEDE, GETUG und CHAARTED*

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der metaanalytischen Zusammenfassung aus der STAMPEDE, GETUG und CHAARTED keinen signifikanten Unterschied. Auch hier zeigt sich ein numerischer Vorteil von Apalutamid gegenüber Docetaxel.

**Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz**

Eine Konsistenzprüfung konnte in beiden Fällen nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



#### 4.3.2.1.3.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

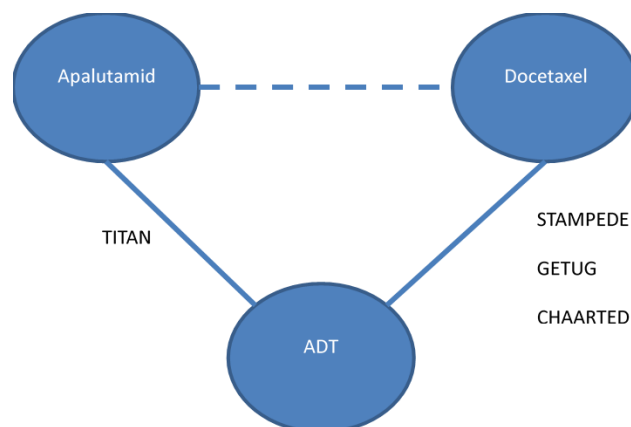
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für *Progressionsfreies Überleben (PFS)* in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Apalutamid	ADT	Docetaxel
1	TITAN	•	•	
3	STAMPEDE		•	•
	GETUG		•	•
	CHAARTED		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-151: Operationalisierung von den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>In der Studie TITAN wird der duale Endpunkt rPFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dokumentation einer radiographisch progressiven Erkrankung oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.</p> <p>Eine radiographische Progression wird per Protokoll als eines der beiden folgenden Ereignisse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Progression von Läsionen im Weichteilgewebe, gemessen durch ein CT oder MRT, definiert durch <ul style="list-style-type: none"> <li>• die nach den PCWG2 Kriterien modifizierten RECIST 1.1 Kriterien.</li> </ul> </li> <li>• Eine Radiologische Progression festgestellt durch Knochenscan: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bei Patienten, die im 3. Zyklus mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum Knochenscan zur Baseline aufgewiesen haben und bei denen diese beiden Knochenläsionen in einem weiteren, anschließendem Knochenscan nach mindestens sechs Wochen bestätigt wurden, gelten als progredient. Eine Progression wurde nach der im Folgenden beschriebenen 2+2 Regel angenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit einem anschließenden, bestätigenden Knochenscan (mindestens sechs Wochen nach dem Knochenscan des 3. Zyklus) der mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus zeigte (mindestens 4 neue Läsionen im Vergleich zum Knochenscan zur Baseline) wurde eine radiographische Progression angenommen. Als Datum der Progression wird dann das Datum des Knochenscans im 3. Zyklus herangezogen.</li> <li>• Bei Patienten die im anschließenden, bestätigenden Knochenscan (mindestens sechs Wochen nach dem Knochenscan des 3. Zyklus) weniger als zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus auswiesen wurde keine Progression angenommen. Um bei diesen Patienten eine radiographische Progression als bestätigt anzusehen, mussten sie in einem weiteren, nachfolgenden Knochenscan mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus aufweisen. Als Datum der Progression wird dann das Datum des Weiteren, nachfolgenden Knochenscans (nach dem Knochenscan des 3. Zyklus und nach dem anschließenden Knochenscan nach mindestens sechs Wochen) herangezogen, in dem mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum 3. Zyklus bestätigt wurden.</li> </ul> </li> <li>2. Bei Patienten deren Knochenscan im 3. Zyklus weniger als zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum Baseline-Scan aufwiesen, wurde kein daran anknüpfender, bestätigender Knochenscan durchgeführt und es wurde keine Progression angenommen. Um eine radiographische Progression bei diesen Patienten zu bestätigen, mussten sie in einem nachfolgenden Knochenscan mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zum Knochenscan zur Baseline aufweisen. Als Datum der radiographischen Progression ist dann das Datum des ersten nachfolgenden Knochenscans herangezogen worden, in welchem mindestens zwei neue Knochenläsionen im Vergleich zur Baseline identifiziert wurden.</li> </ol> </li> </ul> <p>Die radiographische Progression wird anhand der durch die PCWG2 Kriterien modifizierten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 Kriterien durch eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) festgestellt (6). Bei den RECIST-Kriterien handelt es sich um eine Auflistung von definierten Regeln für die Bewertung von Viszeralen- und Lymphknotenmetastasen (fern und lokoregionär), welche das Ansprechen, die Stabilisierung und die Verschlechterung während einer Tumorerkrankung bestimmen.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
STAMPEDE	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als kombinierter Endpunkt als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt des Auftretens eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lokale Progression</li> <li>• Skelettbezogene Ereignisse (bekannte Krankheitsprogression)</li> <li>• Lymphknotenprogression</li> <li>• Progression oder Neuauftreten von Fernmetastasen</li> <li>• Tod aufgrund jeglicher Ursachen</li> </ul> <p>Demzufolge beinhaltet das progressionsfreie Überleben radiologische und klinische Merkmale (skelettbezogene Ereignisse) der Progression.</p> <p><u>Auswertung:</u> Zeit von der Randomisierung bis zu einem der genannten Gründe oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Zensierung: Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert.</p>
GETUG	<p>Klinisches Progressionsfreies-Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer nachgewiesenen klinischen Progression oder Tod. Bei Patienten mit messbaren Läsionen ist klinische Progression definiert mittels der RECIST Kriterien (Version 1.0) oder das Auftreten (neuer) Knochenläsionen, je nachdem, was zuerst auftritt. Bei Patienten mit nur Knochenläsionen wird Progression als eine oder mehrere neue Knochenläsionen beim Knochen-Scan oder als Auftreten einer neuen Weichteilläsion definiert, je nachdem, was zuerst auftritt.</p>
CHAARTED	<p>Klinisches Progressions-freies-Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer nachgewiesenen klinischen Progression oder Tod. Klinische Progression ist definiert als Anstieg symptomatischer Knochenmetastasen, Progression nach RECIST-Kriterien oder klinische Verschlechterung aufgrund von Tumorerkrankungen nach Ansicht des Prüfarztes.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben (PFS)* in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
STAMPEDE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
GETUG	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHAARTED	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für alle eingeschlossenen Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der Studie TITAN ist eine adäquate Verblindung der Endpunkterheber erfolgt. Die Erhebung des Endpunkts in den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG erfolgte nicht verblindet. Jedoch ist aufgrund objektiver Erhebungskriterien von keinem negativen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auszugehen. Der Endpunkt wird in allen Studien innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Für alle Studien kann von keiner ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-153: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben (PFS)* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	134/525 (25,5%)	NA	0,48 (43, 49) [0,39; 0,6]
	Placebo + ADT	231/527 (43,8%)	22,1	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	237/362 (65,5%)	36,53	0,69 <sup>b,c</sup> (100) [0,59; 0,80]
	ADT	559/724 (77,2%)	22,70	
GETUG	Docetaxel + ADT	k. A./192 (NA)	k. A.	0,69 (80) [0,55; 0,87]
	ADT	k. A./193 (NA)	k. A.	
CHAARTED	Docetaxel + ADT	194/397 (48,8%)	33,0	0,62 (77) [0,51; 0,75]
	ADT	242/393 (61,5%)	19,8	
<b>Metaanalyse</b>				
GETUG + CHAARTED	Docetaxel + ADT	NA	NA	0,65 <sup>d</sup> [0,56; 0,75]
	ADT	NA	NA	
GETUG + CHAARTED + STAMPEDE	Docetaxel + ADT	NA	NA	0,67 <sup>e,b</sup> [0,60; 0,74]
	ADT	NA	NA	

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
a: Unterschiede zwischen den Forest Plots und den Originaltabellen entstehen aufgrund von Rundungseffekten. Diese sind marginal und haben keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis. b: Das progressionsfreie Überleben in der Studie STAMPEDE enthält radiologische und klinische Merkmale der Progression. c: Abweichend zur Auswertung in der Studie STAMPEDE und entsprechender Publikationen, wurde im Rahmen der Nachberechnungen Tod aus jeglichem Grund, an Stelle von Tod durch Prostatakarzinom, als Ereignis berücksichtigt. d: <i>Fixed effect model</i> ( $I^2=0\%$ , $\tau^2=0$ , $p=0,48$ ) e: <i>Fixed effect model</i> ( $I^2=0\%$ , $\tau^2=0$ , $p=0,66$ ) ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), HR = Hazard Ratio, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), k. A. = keine Angabe, KI = Konfidenzintervall, n bzw. N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: (43, 49, 77, 80, 100)				

Die jeweils korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven und Forest-Plots sind in Anhang 4-G abgelegt.

### **RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC**

#### ***TITAN***

Für den Endpunkt *PFS* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 134 (25,5%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 231 (43,8%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,48 [0,39; 0,60]. Das mediane *PFS* ist im Behandlungsarm noch nicht erreicht, im Kontrollarm liegt es bei 22,1 Monaten.

#### ***STAMPEDE***

Für den Endpunkt *PFS* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 237 (65,5%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 559 (77,2%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,69 [0,59; 0,80]. Das mediane *PFS* ist im Behandlungsarm 36,53 Monate und damit länger als im Kontrollarm (22,70 Monate). Für die Auswertung der STAMPEDE Studie wurden im Rahmen der Nachberechnungen abweichend zur Auswertung in der entsprechenden Publikationen, Tod aus jeglichem Grund, an Stelle von Tod durch Prostatakarzinom, als Ereignis berücksichtigt.

#### ***GETUG***

Für den Endpunkt *PFS* beträgt das HR 0,69 [0,55; 0,87].

#### ***CHAARTED***

Für den Endpunkt *PFS* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 194 (48,8%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 242 (61,5%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu

verzeichnen. Das HR beträgt 0,62 [0,51; 0,75]. Das mediane *PFS* ist Behandlungsarm 33,0 Monate und damit länger als im Kontrollarm (19,8 Monate).

### ***GETUG + CHAARTED***

In einer metaanalytischen Zusammenfassung (*Fixed effect model* [ $I^2=0\%$ ,  $\tau^2=0$ ,  $p=0,48$ ]) beträgt das HR für den Endpunkt *PFS* 0,65 [0,56; 0,75]. Diese Metaanalyse beinhaltet keine Daten zum *PFS* der Studie STAMPEDE, da die Operationalisierung von *PFS* in dieser Studie radiologische und klinische Merkmale der Progression mitberücksichtigt.

### ***GETUG + CHAARTED + STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse***

In einer metaanalytischen Zusammenfassung (*Fixed effect model* [ $I^2=0\%$ ,  $\tau^2=0$ ,  $p=0,66$ ]) beträgt das HR für den Endpunkt *PFS* 0,67 [0,60; 0,74]. Für die Auswertung der Ergebnisse STAMPEDE wurden im Rahmen der Nachberechnungen abweichend zur Auswertung in der Studie und der entsprechender Publikationen, Tod aus jeglichem Grund, an Stelle von Tod durch Prostatakarzinom, als Ereignis berücksichtigt. Das *PFS* enthält radiologische und klinische Merkmale der Progression.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-154: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für *Progressionsfreies Überleben (PFS)* aus RCT

Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	0,70 [0,53; 0,91] p=0,007
TITAN vs. GETUG und CHARTED	0,74 [0,57; 0,96] p=0,024
TITAN vs. STAMPEDE, GETUG und CHARTED	0,72 [0,57; 0,91] p=0,007
HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (107)	

### **Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC**

#### ***Homogenität der Ergebnisse***

Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgt in den Studien TITAN, CHARTED und GETUG hinreichend vergleichbar. Im Unterschied zu den genannten Studien schließt die STAMPEDE Studie auch klinische Progression ein, sodass die Definition der STAMPEDE Studie nicht vergleichbar ist mit den restlichen Studien. Daher wird die STAMPEDE Studie lediglich in die Sensitivitätsanalyse eingeschlossen. Zwischen TITAN, CHARTED und GETUG Studie kann unter Betrachtung der Operationalisierung und Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine größtenteils ähnliche Altersstruktur und Verteilung der Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

**Ergebnisse zu den Effekten**

In Tabelle 4-154 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC für den Endpunkt PFS aufgeführt.

**TITAN vs. STAMPEDE**

Für den Endpunkt *PFS* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen Vorteil für Apalutamid. Das HR beträgt 0,70 [0,53; 0,91] (p-Wert=0,007).

**TITAN vs. GETUG und CHAARTED**

Für den Endpunkt *PFS* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der metaanalytischen Zusammenfassung aus der GETUG und CHAARTED einen Vorteil für Apalutamid. Das HR beträgt 0,74 [0,57; 0,96] (p-Wert=0,024).

**TITAN vs. STAMPEDE, GETUG und CHAARTED - Sensitivitätsanalyse**

Für den Endpunkt *PFS* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der metaanalytischen Zusammenfassung aus der STAMPEDE, GETUG und CHAARTED einen Vorteil für Apalutamid. Das HR beträgt 0,72 [0,57; 0,91] (p-Wert=0,007).

**Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz**

Eine Konsistenzprüfung konnte in beiden Fällen nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



#### 4.3.2.1.3.3 Morbidität – Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis – indirekte Vergleiche aus RCT

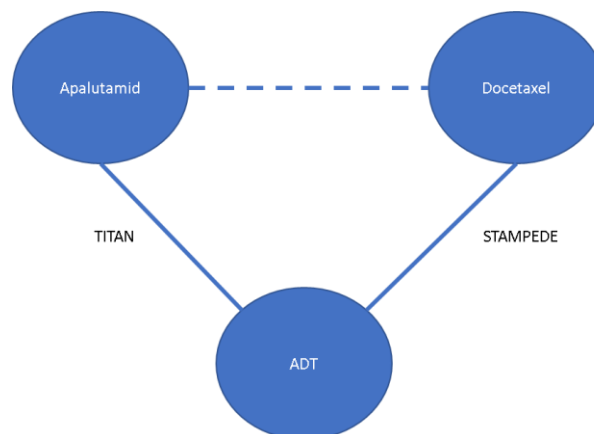
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-155: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Apalutamid	ADT	Docetaxel
1	TITAN	•	•	
3	STAMPEDE		•	•
	GETUG		-	-
	CHAARTED		-	-

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-156: Operationalisierung von dem Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis*

Studie	Operationalisierung
TITAN	Die Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis wird in der Studie TITAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Auftretens einer symptomatischen pathologischen Fraktur, einer Rückenmarkskompression, einer Knochenbestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen. Studienteilnehmer, die kein skelettbezogenes Ereignis zum Zeitpunkt der Analyseauswertung erfahren haben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein skelettbezogenes Ereignis vorlag, zensiert.
STAMPEDE	Skelettbezogene Ereignisse werden in der Studie STAMPEDE definiert als Zeit bis zum Auftreten von pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompressionen oder der Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung am Knochen oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen. Patienten ohne dokumentiertes Ereignis werden zum letzten Zeitpunkt zensiert.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
STAMPEDE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für alle eingeschlossenen Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der Studie TITAN ist eine adäquate Verblindung der Endpunkterheber erfolgt. Die Erhebung des Endpunkts in der Studie STAMPEDE erfolgte nicht verblindet. Jedoch ist aufgrund objektiver Erhebungskriterien von keinem negativen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auszugehen. Der Endpunkt wird in allen Studien innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Für alle Studien kann von keiner ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-158: Ergebnisse für *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	53/525 (10,1%)	NA	0,80 [0,56; 1,15]
	Placebo + ADT	64/527 (12,1%)	NA	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	132/362 (36,5%)	95,80	0,63 [0,51; 0,76]
	ADT	357/724 (49,3%)	49,68	
ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), HR = Hazard Ratio, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), KI = Konfidenzintervall, n bzw. N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: (43, 100)				

Die jeweils korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G abgelegt.

### **RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC**

#### ***TITAN***

Für den Endpunkt *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 53 (10,1%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 64 (12,1%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,80 [0,56; 1,15]. Die mediane *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* ist sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm noch nicht erreicht.

#### ***STAMPEDE***

Für den Endpunkt *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 132 (36,5%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 357 (49,3%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,63 [0,51; 0,76]. Die mediane *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* ist im Behandlungsarm 95,80 Monate. Im Kontrollarm beträgt die mediane *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* 49,68 Monate.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-159: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* aus RCT

Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	1,27 [0,84; 1,92] p=0,255
HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (107)	

### **Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC**

#### ***Homogenität der Ergebnisse***

Die Operationalisierung des Endpunkt erfolgt in beiden Studien vergleichbar. Die Population der Studie STAMPEDE ist im Vergleich zu der der Studie TITAN etwas jünger und weniger morbid, vermutlich da ein Einschluss auch von einer Bewertung des Prüfarztes bzgl. der Eignung für eine belastenden Chemotherapie abhängig war. Zwischen den eingeschlossenen Studien kann dennoch unter Betrachtung der weiteren Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine größtenteils ähnliche Altersstruktur und Verteilung der Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

#### ***Ergebnisse zu den Effekten***

In Tabelle 4-159 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC für den Endpunkt *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* aufgeführt.

#### ***TITAN vs. STAMPEDE***

Für den Endpunkt *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE keinen signifikanten Unterschied.

### **Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz**

Eine Konsistenzprüfung konnte in beiden Fällen nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P, EORTC-QLQ-C30, PR25 – indirekte Vergleiche aus RCT

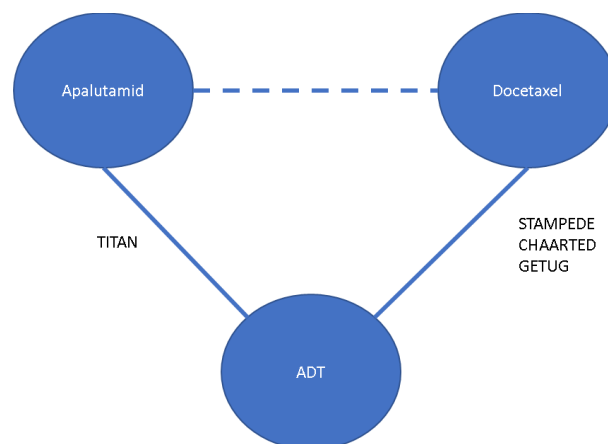
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für *FACT-P*, *EORTC-QLQ-C30*, *PR25* in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Apalutamid	ADT	Docetaxel
1	TITAN	FACT-P	FACT-P	
3	STAMPEDE		QLQ-C30, PR25	QLQ-C30, PR25
	GETUG		QLQ-C30	QLQ-C30
	CHAARTED		FACT-P	FACT-P

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-161: Operationalisierung von *FACT-P*, *EORTC-QLQ-C30*, *PR25*

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
TITAN	<p>Der Fragebogen FACT-P setzt sich aus fünf Subskalen zusammen: vier Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G), der das physische Wohlbefinden (Physical Well-Being, PWB), das soziale Wohlbefinden (Social/ Family Well-Being, SFWB), das funktionale Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB) und das emotionale Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB) umfasst, sowie eine Prostatakarzinom-spezifische Subskala (Prostate Cancer Subscale, PCS) (28). Die international bevorzugt eingesetzte Version ist Version 4, dessen Methodik im Manual des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System beschrieben ist und in der Studie TITAN eingesetzt wird (29, 30).</p> <p>In der Studie TITAN wird der FACT-P Fragebogen als Ganzes (FACT-P Total) und in seinen 5 Subskalen (PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS) ausgewertet. Zusätzlich werden die schmerzbedingte Subskala (Pain Related Subscale, PRS - bestehend aus drei Schmerzfragen aus PCS und einer Schmerzfrage aus PWB), der Trial-Outcome-Index (TOI; bestehend aus PWB mit FWB und PCS) und der FACT-G, eine indikationsübergreifende Form des FACT-P (FACT-P ohne PCS) dargestellt (30).</p>
STAMPEDE	<p>Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EORTC-QLQ-C30 und PR25 eingesetzt. Es liegen keine Information zur Version der Fragebögen vor.</p> <p>Die Fragebögen wurden zur Baseline und dann für 4 Perioden alle 6 Wochen, sowie für 6 Perioden alle 12 Wochen und für 8 Perioden alle 3 Monaten erfasst. Anschließend wurden die Fragebögen alle 6 Monate ausgefüllt, bis zum fünften Jahr. Anschließend fand die Erhebung alle 12 Monate statt. Sofern die Patienten keine Visite hatten, wurden die Patienten per Post angeschrieben.</p>
CHAARTED	<p>Es wurde der FACT-P in Version 4 verwendet. Die Erhebung eine Woche vor Beginn der Behandlung und zu den Wochen 12, 24, 36 und 48.</p> <p>Es liegen lediglich Ergebnisse für den mittleren FACT-P Gesamtscore und TOI zu Baseline und zu Monat 3, 6, 9 und 12 vor.</p>
GETUG	<p>Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EORTC-QLQ-C30 eingesetzt. Es liegen keine Angaben zu der Version des Fragebogens und zu den Erhebungszeitpunkten des QLQ-C30 vor.</p> <p>Es liegen lediglich Ergebnisse für den mittleren Global Health Score zu Baseline und zu Monat 3 und Monat 12 vor.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *FACT-P*, *EORTC-QLQ-C30*, *PR25* in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
STAMPEDE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
GETUG	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
CHAARTED	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle eingeschlossenen Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der Studie TITAN ist eine adäquate Verblindung der Endpunkterheber erfolgt. Die Erhebung des Endpunkts in den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG erfolgte nicht verblindet. Der Endpunkt wird in allen Studien innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Für alle Studien kann von keiner ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Studie TITAN, d.h. für den *FACT-P* als niedrig verzerrt eingestuft. Hingegen wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE, d.h. für den *FACT-P*, *EORTC-QLQ-C30*, *PR25* als hoch eingestuft. Hintergrund ist die offene Endpunkterhebung und damit potenziell vorliegende informative Zensierung.

Stellen Sie die Ergebnisse für *FACT-P*, *EORTC-QLQ-C30* und *PR25* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-163: Ergebnisse für *FACT-P*, *EORTC-QLQ-C30*, *PR25* aus RCT im indirekten Vergleich

Studie	Behandlungs-arm	Erhebungsinstrument	Bewertungsschema	Differenz der Veränderung zu Baseline				
				3 Monate (MW, SD)	6 Monate (MW, SD)	9 Monate (MW, SD)	12 Monate (MW, SD)	Behandlungsende (MW, SD)
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>								
TITAN	Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	FACT-P <sup>a</sup>	Gesamtscore	0,69 (1,12) Hedges g: -0,03 [-0,18; 0,11]	0,91 (1,16) Hedges g: -0,05 [-0,20; 0,11]	-0,84 (1,17) <sup>b</sup> Hedges g: 0,04 [-0,12; 0,21]	0,90 (1,19) Hedges g: -0,05 [-0,21; 0,12]	-1,79 (1,52) <sup>c</sup> (49) Hedges g: k. A.
			TOI	0,60 (0,79)	0,77 (0,82)	-0,50 (0,83) <sup>b</sup>	0,40 (0,84)	-2,17 (1,08) <sup>c</sup>
STAMPEDE (100)	Docetaxel + ADT vs. ADT	QLQ-C30 <sup>a,e</sup>	Physische Funktion	-2,72 [-6,44; 1,01] <sup>d</sup>	-3,94 [-7,62; -0,26] <sup>d</sup>	-0,63 [-4,43; 3,18] <sup>d</sup>	2,11 [-1,70; 5,92] <sup>d</sup>	-0,52 [-3,16; 2,12] <sup>d</sup>
			Rollenfunktion	-11,24 [-17,0; -5,51] <sup>d</sup>	-4,93 [-10,6; 0,72] <sup>d</sup>	-2,42 [-8,27; 3,43] <sup>d</sup>	3,74 [-2,12; 9,601] <sup>d</sup>	-3,16 [-7,05; 0,75] <sup>d</sup>
			Kognitive Funktion	-3,85 [-7,49; -0,22] <sup>d</sup>	-3,68 [-7,30; -0,07] <sup>d</sup>	-0,71 [-4,46; 3,03] <sup>d</sup>	-2,83 [-6,59; 0,92] <sup>d</sup>	-1,63 [-4,28; 1,02] <sup>d</sup>
			Emotionale Funktion	1,31 [-2,42; 5,05] <sup>d</sup>	-0,13 [-3,84; 3,59] <sup>d</sup>	4,12 [0,28; 7,97] <sup>d</sup>	1,49 [-2,36; 5,34] <sup>d</sup>	1,60 [-1,13; 4,33] <sup>d</sup>
			Soziale Funktion	-6,24 [-11,4; -1,09] <sup>d</sup>	-2,21 [-7,32; 2,92] <sup>d</sup>	0,32 [-4,99; 5,63] <sup>d</sup>	2,59 [-2,73; 7,91] <sup>d</sup>	-1,68 [-5,33; 1,98] <sup>d</sup>
			Finanzielle Schwierigkeiten	3,50 [-0,70; 7,70] <sup>d</sup>	3,05 [-1,13; 7,24] <sup>d</sup>	1,19 [-3,12; 5,49] <sup>d</sup>	2,56 [-1,75; 6,87] <sup>d</sup>	2,98 [-0,247; 6,21] <sup>d</sup>
			Schmerzen	-7,96 [-13,4; -2,56] <sup>d</sup>	-1,76 [-7,11; 3,60] <sup>d</sup>	3,11 [-2,45; 8,66] <sup>d</sup>	-4,12 [-9,68; 1,45] <sup>d</sup>	-4,06 [-7,63; -0,50] <sup>d</sup>
			Erschöpfung	8,65 [3,87; 13,43] <sup>d</sup>	7,84 [3,115; 12,56] <sup>d</sup>	1,26 [-3,62; 6,13] <sup>d</sup>	-1,69 [-6,58; 3,19] <sup>d</sup>	2,89 [-0,540; 6,32] <sup>d</sup>
			Appetitlosigkeit	-1,10 [-5,46; 3,26] <sup>d</sup>	1,38 [-2,92; 5,69] <sup>d</sup>	-2,30 [-6,77; 2,17] <sup>d</sup>	-2,93 [-7,41; 1,56] <sup>d</sup>	-1,59 [-4,26; 1,08] <sup>d</sup>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Behandlungs-arm	Erhebungs-instrument	Bewertungs-schema	Differenz der Veränderung zu Baseline				
				3 Monate (MW, SD)	6 Monate (MW, SD)	9 Monate (MW, SD)	12 Monate (MW, SD)	Behandlungs-ende (MW, SD)
			Übelkeit und Erbrechen	1,25 [-1,46; 3,96] <sup>d</sup>	1,66 [-1,01; 4,32] <sup>d</sup>	-1,69 [-4,47; 1,09] <sup>d</sup>	-2,76 [-5,55; 0,02] <sup>d</sup>	-0,14 [-1,78; 1,51] <sup>d</sup>
			Diarrhoe	3,54 [-0,05; 7,14] <sup>d</sup>	3,05 [-0,52; 6,62] <sup>d</sup>	-1,11 [-4,86; 2,65] <sup>d</sup>	2,55 [-1,21; 6,31] <sup>d</sup>	2,26 [0,26; 4,26] <sup>d</sup>
			Verstopfung	0,38 [-4,65; 5,41] <sup>d</sup>	-0,78 [-5,73; 4,18] <sup>d</sup>	-2,56 [-7,72; 2,60] <sup>d</sup>	-5,11 [-10,30; 0,07] <sup>d</sup>	-1,50 [-4,53; 1,52] <sup>d</sup>
			Dyspnoe	12,64 [7,41; 17,86] <sup>d</sup>	14,09 [8,95; 19,24] <sup>d</sup>	1,15 [-4,17; 6,47] <sup>d</sup>	-4,91 [-10,30; 0,45] <sup>d</sup>	4,90 [1,27; 8,52] <sup>d</sup>
			Schlaflosigkeit	6,27 [0,09; 12,46] <sup>d</sup>	3,98 [-2,12; 10,09] <sup>d</sup>	2,42 [-3,89; 8,73] <sup>d</sup>	0,27 [-6,07; 6,60] <sup>d</sup>	3,87 [-0,38; 8,11] <sup>d</sup>
			Globaler Gesundheitsstatus	-5,21 [-9,62; -0,80] <sup>d</sup>	-1,60 [-5,98; 2,78] <sup>d</sup>	1,09 [-3,47; 5,66] <sup>d</sup>	3,20 [-1,37; 7,77] <sup>d</sup>	-0,49 [-3,55; 2,58] <sup>d</sup>
		PR-25 <sup>a,e</sup>	Harnbedingte Symptome	-1,69 [-4,78; 1,41] <sup>d</sup>	-2,85 [-5,93; 0,23] <sup>d</sup>	-2,43 [-5,61; 0,75] <sup>d</sup>	-3,08 [-6,25; 0,10] <sup>d</sup>	-1,98 [-4,34; 0,38] <sup>d</sup>
			Inkontinenzhilfe	-7,02 [-25,3; 11,25] <sup>d</sup>	6,19 [-15,4; 27,81] <sup>d</sup>	-7,53 [-28,9; 13,80] <sup>d</sup>	-13,76 [-39,5; 11,96] <sup>d</sup>	-2,47 [-12,00; 7,04] <sup>d</sup>
			Darmsymptome	-0,32 [-2,11; 1,47] <sup>d</sup>	-0,02 [-1,80; 1,77] <sup>d</sup>	-1,87 [-3,72; -0,02] <sup>d</sup>	-1,37 [-3,22; 0,48] <sup>d</sup>	-0,56 [-1,77; 0,64] <sup>d</sup>
			Hormonell behandelungsbedingte Symptome	-1,50 [-4,33; 1,33] <sup>d</sup>	2,19 [-0,62; 4,99] <sup>d</sup>	1,57 [-1,32; 4,45] <sup>d</sup>	0,93 [-1,97; 3,82] <sup>d</sup>	0,56 [-1,61; 2,72] <sup>d</sup>
			Sexuelle Aktivität	2,10 [-2,42; 6,62] <sup>d</sup>	0,98 [-3,56; 5,52] <sup>d</sup>	-5,64 [-10,30; -0,97] <sup>d</sup>	-4,07 [-8,75; 0,62] <sup>d</sup>	-1,78 [-4,92; 1,36] <sup>d</sup>
			Sexualfunktion	-0,46 [-12,4; 11,44] <sup>d</sup>	-5,48 [-18,3; 7,35] <sup>d</sup>	0,91 [-12,6; 14,41] <sup>d</sup>	3,54 [-9,90; 16,98] <sup>d</sup>	0,26 [-6,96; 7,48] <sup>d</sup>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Behandlungs-arm	Erhebungs-instrument	Bewertungs-schema	Differenz der Veränderung zu Baseline				
				3 Monate (MW, SD)	6 Monate (MW, SD)	9 Monate (MW, SD)	12 Monate (MW, SD)	Behandlungs-ende (MW, SD)
CHAARTED	Docetaxel + ADT vs. ADT	FACT-P <sup>a</sup> (76)	Gesamtscore	-3,09 (1,32) Hedges g: -0,09 [-0,25; 0,06]	0,90 (1,34) Hedges g: 0,12 [-0,04; 0,28]	0,29 (1,37) Hedges g: 0,07 [-0,09; 0,24]	2,85 (1,39) Hedges g: 0,20 [0,02; 0,37]	k. A.
			TOI	-3,44 (1,00)	0,22 (1,01)	-0,40 (1,04)	1,75 (1,06)	k. A.

a: Basierend auf einem gemischten Modell  
 b: Wert nach 10 Monaten  
 c: nach 24 Monaten  
 d: 95% Konfidenzintervall  
 e: Die Zuordnung der Zeiträume 3, 6, 9 und 12 Monate zu den in der Studie STAMPEDE erfassten Perioden, erfolgte nach Abgleich mit dem STAMPEDE Protokoll V.2 (3 Monate = Periode 2; 6 Monate = Periode 4; 9 Monate = Periode 5 und 12 Monate = Periode 6)  
 ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), FACT-P = The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), k. A. = keine Angabe, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), TOI = Trial Outcome Index (Physisches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und Prostatakarzinom-spezifische Subskala), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 Quelle: (43, 49, 100)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-164: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30* aus GETUG - RCT im indirekten Vergleich

Studie	Bewertungsschema	Behandlungsarm	3 Monate (MW)	p-Wert nach 3 Monaten	6 Monate (MW)	p-Wert nach 6 Monaten	12 Monate (MW)	p-Wert nach 12 Monaten
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>								
GETUG (83)	Physische Funktion	Docetaxel + ADT	79,87	0,001	74,077	<0,001	80,62	0,141
		ADT	86,90		87,10		84,71	
	Rollenfunktion	Docetaxel + ADT	75,21	0,011	68,22	<0,001	73,57	0,267
		ADT	83,33		84,96		78,43	
	Kognitive Funktion	Docetaxel + ADT	84,16	0,676	82,60	0,374	84,56	0,835
		ADT	85,12		84,96		85,18	
	Emotionale Funktion	Docetaxel + ADT	75,04	0,191	72,87	0,028	77,38	0,874
		ADT	78,84		79,60		76,84	
	Soziale Funktion	Docetaxel + ADT	75,84	0,001	73,95	<0,001	78,09	0,259
		ADT	86,25		86,46		82,52	
	Finanzielle Schwierigkeiten	Docetaxel + ADT	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
		ADT	k. A.		k. A.		k. A.	
	Schmerzen	Docetaxel + ADT	22,93	0,05	25,59	0,177	22,46	0,533
		ADT	16,66		20,53		25,21	
	Erschöpfung	Docetaxel + ADT	39,38	<0,001	46,87	<0,001	31,79	0,364
		ADT	24,55		25,37		28,29	
	Appetitlosigkeit	Docetaxel + ADT	12,36	<0,001	12,12	0,001	2,31	0,005
		ADT	3,43		3,49		9,96	
	Übelkeit und Erbrechen	Docetaxel + ADT	6,18	0,029	4,16	0,221	4,28	0,565
		ADT	2,94		2,56		5,56	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Bewertungsschema	Behandlungsarm	3 Monate (MW)	p-Wert nach 3 Monaten	6 Monate (MW)	p-Wert nach 6 Monaten	12 Monate (MW)	p-Wert nach 12 Monaten
	Diarrhoe	Docetaxel + ADT	16,38	<0,001	15,94	0,002	10,48	0,892
		ADT	5,64		7,51		10,04	
	Verstopfung	Docetaxel + ADT	18,88	0,181	16,52	0,891	10,95	0,012
		ADT	14,10		16,01		21,69	
	Dyspnoe	Docetaxel + ADT	25,53	0,063	36,91	<0,001	29,11	0,078
		ADT	19,25		21,79		21,46	
	Schlaflosigkeit	Docetaxel + ADT	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
		ADT	k. A.		k. A.		k. A.	
	Globaler Gesundheitsstatus	Docetaxel + ADT	63,95	0,005	61,84	0,001	67,62	0,696
		ADT	70,96		70,92		66,36	

ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, k. A. = keine Angabe, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.

Quelle: (83)

## **RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P bzw. EORTC***

#### *TITAN*

Für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* ist die Differenz der Veränderung im *Gesamtscore* im Vergleich zu Baseline nach 3 Monaten 0,69 (Hedges g -0,03 [-0,18; 0,11]), nach 6 Monaten 0,91 (Hedges g -0,05 [-0,20; 0,11]), nach 9 Monaten -0,84 (Hedges g -0,04 [-0,12; 0,21]), nach 12 Monaten 0,90 Punkte (Hedges g -0,05 [-0,21; 0,12]) und zum Behandlungsende -1,79 Punkte. Für die Beurteilung der klinischen Relevanz wird das Hedges'g herangezogen. Die Interpretation führt zu keiner klinisch relevanten Änderung im *FACT-P Gesamtscore* zwischen Apalutamid und ADT versus Placebo und ADT.

#### *STAMPEDE*

Für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30* ergibt der Vergleich zwischen Docetaxel und ADT versus ADT in den Skalen *Diarrhoe* (2,258 Punkte [0,26; 4,26]) und *Dyspnoe* (4,897 Punkte [1,27; 8,52]) bei Auswertung zum Behandlungsende signifikante Nachteile für die Behandlung mit Docetaxel und ADT. Zu keinem Zeitpunkt und in keiner Skala – außer beim Globalen Gesundheitsstatus nach 3 Monaten (-5,209 Punkte [-9,62; -0,80]) – wird ein signifikanter Vorteil für Docetaxel und ADT in diesem Instrument bzgl. einer Differenz der Veränderungen zu Baseline verzeichnet.

Für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-PR25* ergibt der Vergleich zwischen Docetaxel und ADT versus ADT bei Auswertung zu Behandlungsende in keiner der Skalen einen signifikanten Unterschied. Für die Behandlung mit Docetaxel und ADT [0,016; 3,725]. Für die zeigen die Ergebnisse der Skalen *Darmsymptome* (-1,870 Punkte [-3,72; 0,02]) und *sexuelle Aktivität* (-5,637 Punkte [-10,3; -0,97]) nach 9 Monaten signifikante Vorteile für die Behandlung mit Docetaxel und ADT.

#### *GETUG*

Für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30* ergibt der Vergleich zwischen Docetaxel und ADT versus ADT für die *physische Funktion* nach 3 Monaten und 6 Monaten einen signifikanten Nachteil für die Behandlung mit Docetaxel und ADT ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). Für die *Rollenfunktion* ergibt sich nach 3 Monaten und 6 Monaten ein signifikanter Nachteil für die Behandlung mit Docetaxel und ADT ( $p=0,011$ ,  $p<0,001$ ). Nach 6 Monaten zeigt sich in Bezug auf die *emotionale Funktion* ein signifikanter Nachteil für die Behandlung mit Docetaxel und ADT ( $p=0,028$ ). Für die *soziale Funktion* ergibt sich nach 3 Monaten und nach 6 Monaten ein signifikanter Nachteil für die Behandlung mit Docetaxel und ADT ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). Die Symptomskalen *Schmerzen* und *Übelkeit und Erbrechen* weisen nach 3 Monaten eine höhere Symptomatik unter der Behandlung mit Docetaxel und ADT hin ( $p=0,05$ ,  $p=0,029$ ). Für die Symptomskala *Erschöpfung* ergibt der Vergleich nach 3 Monaten und 6 Monaten eine höhere Symptomatik unter der Behandlung mit Docetaxel und ADT ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Für das Item *Appetitlosigkeit* zeigt sich nach 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten eine höhere Symptomatik bei der Behandlung mit

Docetaxel und ADT ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,005$ ). Das Item *Diarrhoe* zeigt nach 3 Monaten und nach 6 Monaten eine höhere Symptomatik unter Behandlung mit Docetaxel und ADT ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ ). Für das Item *Verstopfung* zeigt sich nach 12 Monaten ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Docetaxel und ADT ( $p = 0,021$ ). Das Item *Dyspnoe* zeigt nach 6 Monaten einen signifikanten Nachteil für die Behandlung mit Docetaxel und ADT ( $p < 0,001$ ). Eine Einschätzung zur klinischen Relevanz ist nicht möglich, da Angaben zum Hedges'g nicht vorliegen. Allerdings lässt die Vielzahl an auftretenden statistisch signifikanten Nachteilen zuungunsten von Docetaxel und ADT in den Funktions- und vorwiegenden in den Symptomskalen einen Trend hin zu einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Einnahme von Docetaxel und ADT im Vergleich zu ADT.

#### CHAARTED

Für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* ist die Differenz der Veränderung im *Gesamtscore* im Vergleich zu Baseline nach 3 Monaten -3,09 Punkte (Hedges g -0,09 [-0,25; 0,06]), nach 6 Monaten 0,90 Punkte (Hedges g 0,12 [-0,04; 0,28]), nach 9 Monaten 0,29 Punkte (Hedges g -0,07 [-0,09; 0,24]) und nach 12 Monaten 2,85 Punkte (Hedges g 0,20 [-0,02; 0,37]). Für die Beurteilung der klinischen Relevanz wird das Hedges'g herangezogen. Die Interpretation führt zu keiner klinisch relevanten Änderung im *FACT-P Gesamtscore* zwischen Docetaxel und ADT versus ADT. Die Differenz der Veränderung im *TOI* zum Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* im Vergleich zu Baseline beträgt nach 3 Monaten -3,44 Punkte, nach 6 Monaten 0,22 Punkte, nach 9 Monaten -0,40 Punkte und nach 12 Monaten 1,75 Punkte.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-165: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P aus RCT

Studien	3 Monate Hedges g [95%-KI]	6 Monate Hedges g [95%-KI]	9 Monate Hedges g [95%-KI]	12 Monate Hedges g [95%-KI]
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC</b>				
TITAN vs. CHAARTED	0,06 [-0,15; 0,28]	-0,17 [-0,39; 0,06]	-0,03 [-0,26; 0,20]	-0,24 [-0,48; -0,01]
KI = Konfidenzintervall, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (107)				

### Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC

#### Homogenität der Ergebnisse

Die Vergleichbarkeit der Operationalisierung des Endpunkts zwischen den Studien TITAN und CHAARTED kann nicht abschließend beurteilt werden. Zwischen den eingeschlossenen Studien kann unter Betrachtung der Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine größtenteils ähnliche Altersstruktur und Verteilung der Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

#### Ergebnisse zu den Effekten

In Tabelle 4-165 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* aufgeführt. Weitere für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* verfügbaren Daten der Studie GETUG und STAMPEDE können unterstützend für einen explorativen Vergleich zwischen Docetaxel und Apalutamid herangezogen werden.

#### TITAN vs. CHAARTED

Für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie CHAARTED gemäß Hedges'g keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Apalutamid oder Docetaxel.



**Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz**

Eine Konsistenzprüfung konnte in beiden Fällen nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.1.3.5 Verträglichkeit - indirekte Vergleiche aus RCT**

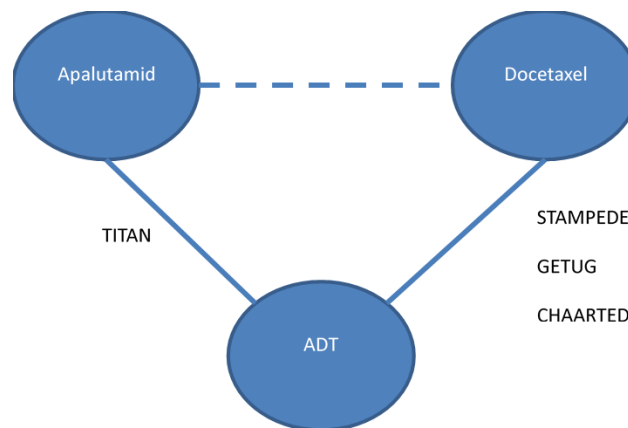
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.1.1.1.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-166: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Apalutamid	ADT	Docetaxel
1	TITAN	•	•	
3	STAMPEDE		•	•
	GETUG		•	•
	CHAARTED		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-167: Operationalisierung von *Verträglichkeit*

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Die Operationalisierung der Verträglichkeit und Sicherheit basierte in der Studie TITAN auf folgenden Kriterien:</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u>            UE wurden vom Probanden (oder ggf., von einer Pflegekraft, Leihmutter oder gesetzlich zulässigem Vertreter des Probanden) gemeldet. Alle klinisch relevanten Änderungen, die im Studienverlauf auftraten, wurden im eCRF aufgezeichnet.</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für UE, die bis 30 Tage nach der Behandlung aufgetreten sind. Es werden Gesamtraten in folgenden Hauptkategorien der Verträglichkeit gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jegliche UE:</i> Ein UE ist als jegliches unerwünschtes, medizinisches Ereignis definiert, welches in einer klinischen Studie unter Studienmedikation neu auftritt oder sich verschlechtert. Jegliche UE werden unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation betrachtet. Ein UE kann somit jedes unbeabsichtigte und unerwünschtes Zeichen sowie jedes Symptom oder</li> </ul>

	<p>jede Krankheit unabhängig vom Schweregrad sein. Die Jeglichen UE werden ergänzend dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Schwere UE (CTCAE <math>\geq</math> Grad 3)</i>: Schwere UE werden gemäß CTCAE erfasst und können unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftreten.</li> <li>• <i>Schwerwiegende UE (SUE)</i>: SUE sind unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation und basieren auf ICH- und EU- Richtlinien zur Pharmakovigilanz für humane Arzneimittel.       <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ein SUE ist definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zum Tod führt;</li> <li>○ lebensbedrohlich ist (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen kann; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode führen kann);</li> <li>○ eine Krankenhausaufnahme erforderlich macht oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursacht;</li> <li>○ in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultiert oder</li> <li>○ durch das eine kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler auftritt.</li> </ul> </li> <li>– Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation</li> <li>– Andere Ereignisse medizinischer Bedeutsamkeit, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, in einer Hospitalisierung resultieren, den Patienten gefährden oder Maßnahmen erforderlich machen, um die zuvor gelisteten Ereignisse zu verhindern. Eine medizinische oder wissenschaftliche Beurteilung soll in solchen Fällen erfolgen, um die Einstufung des Ereignisses als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend festzulegen.</li> </ul> </li> <li>• <i>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i>: Diese UE können unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftreten. Bei der Studienmedikation handelt es sich in der Studie TITAN um Apalutamid bzw. Placebo.</li> </ul> <p>Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgt hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)</i> in der Version 4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA</i>) in der Version 20.0 nach Systemorganklassen (<i>System Organ Class, SOC</i>) und Bevorzugtem Begriff (<i>Preferred Term, PT</i>).</p>
STAMPEDE	<p>Unerwünschtes Ereignis: Jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Dazu gehören Ereignisse, die nicht unbedingt vom Produkt verursacht werden.</p> <p>Für die Hauptanalyse der UE werden Ereignisse, die bis 30 Tage nach der Behandlung auftreten eingeschlossen. Die Sensitivitätsanalyse umfasst Ereignisse, die bis zum Beginn der Folgetherapie auftraten.</p> <p>In beiden Behandlungsarmen wurden UE (einschließlich Labor-UE) bei jedem Studienbesuch in der Toxizitätsform des CRF aufgezeichnet, einschließlich der Bewertung des Schweregrads. Die Toxizitätsform des CRF bestand aus einer Liste vorgegedruckter UE gemäß der CTCAE Kriterien in Version 3.0. (87-89, 108, 109)</p>

Unerwünschte Ereignisse wurden alle 6 Wochen für 6 Monate, alle 12 Wochen bis 2 Jahre, alle 6 Monate bis 5 Jahre und schließlich jährlich erhoben bis spätestens 30 Tage nach Abbruch der Intervention (87-89). Bei schwerwiegenden Ereignissen musste ein SAEs-Formular ausgefüllt werden. Zusätzlich wurden alle 3 Wochen Patienten im Docetaxel-Arm zur Docetaxel-Verabreichung untersucht. Ein vollständiges Blutbild (CBC) mit Differential und Thrombozyten war zu Beginn und am ersten Tag jedes Behandlungszyklus erforderlich, ebenso wie Serumbilirubin und Nierenfunktion bis zum Absetzen von Docetaxel. (109)

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende unerwünschte Reaktion oder Verdacht auf unerwartete schwerwiegende Reaktion: Jedes unerwünschte Ereignis, jede unerwünschte Reaktion oder unerwartete unerwünschte Reaktion, die die Definition von schwerwiegend erfüllt:

- führt zum Tod
- ist lebensbedrohlich\*
- erfordert einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthalts
- führt zu anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderungen oder Behinderungen
- besteht aus einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler
- Andere wichtige Erkrankungen \*\*\*

\*Der Begriff „lebensbedrohlich“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Teilnehmer zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr war. Es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch den Tod verursacht hätte, wenn es schwerwiegender gewesen wäre.

\*\*Krankenhausaufenthalt ist eine stationäre Aufnahme, unabhängig von der Aufenthaltsdauer, auch wenn der Krankenhausaufenthalt eine Vorsichtsmaßnahme für die weitere Beobachtung ist. Unfall und Notfall Besuche werden nicht als Krankenhausaufenthalt definiert, es sei denn, die Teilnehmer werden zugelassen. Ein Krankenhausaufenthalt wegen eines bereits bestehenden Zustands, der durch die Behandlung mit dem STAMPEDE-Protokoll (einschließlich nicht verschlechterter elektiver Eingriffe) nicht als verschlimmert angesehen wird, stellt keine SAE dar.

\*\*\*Bei der Entscheidung, ob eine AE / AR in anderen Situationen schwerwiegend ist, sollte ein medizinisches Urteil getroffen werden. Wichtige Nebenwirkungen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führen, den Teilnehmer jedoch möglicherweise gefährden oder eine Intervention erfordern, um eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern, sollten ebenfalls als schwerwiegend eingestuft werden.

Die Studie STAMPEDE verwendet für die Dokumentation der UE die CTCAE Version 3.0. (104). Während die Definition von UE gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit entlang der Schweregrade (milde, moderate, schwere, lebensbedrohliche oder mit dem Tod einhergehende UE) sowohl für die CTCAE Version 3.0 (STAMPEDE) als auch für die Version 4.03 (TITAN) identisch ist, folgt die CTCAE Version 3.0 auf Ebene der SOC nicht der Kodierung nach MedDRA, sondern der CTCAE Klassifizierung, die bis zum Mai 2009 regelhaft angewendet wurde. Dabei handelt es sich um die Aufnahme von UE auf Basis von Kategorien, welche grundlegend den SOC der MedDRA Klassifizierung der Version 4.03 ähneln.

Dadurch ergibt sich für einige unerwünschte Ereignisse (UE) eine sich zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE auf Detailebene (SOC und PT) unterscheidende Zuordnung bzw. Beschreibung zu Nebenwirkungskategorien.

Um einen Vergleich der UE auf Detailebene zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE gemäß MedDRA Klassifizierung zu ermöglichen, erfolgte eine Transformation der Verträglichkeitsdaten der Studie STAMPEDE gemäß den Richtlinien des National Cancer Instituts in Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe. Dazu wurde das Dokument „CTCAE v3.0 (MedDRA 10.0) to CTCAE v4.0 (MedDRA 12.1)“ von der Homepage des National Cancer Institut herangezogen (105). Mit diesem Dokument ist eine Kodierung der unerwünschten Ereignisse ohne Informationsverlust von Version 3.0 auf Version 4.0 möglich.

Ergänzend zu den Ereignissen, die bereits nach CTCAE Version 3.0 kategorisiert waren und in Version 4.0 übertragen werden konnten, bestanden Ereignisse, die von der STAMPEDE Studiengruppe noch keiner Kategorie der CTCAE Version 3.0 zugeordnet wurden. Diese Ereignisse wurden für die Schwerwiegenden UE und Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in enger Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe gesichtet und in MedDRA 12.1 überführt. Nichtsdestotrotz konnten nicht alle Ereignisse abschließend zugeordnet werden. Insgesamt konnten die Ereignisse von 9 Patienten bei den Schwerwiegenden UE keinen PTs wohl aber SOCs zugeordnet werden. Bei den Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) konnten die Ereignisse von 4 Patienten keinen PTs wohl aber SOCs und die Ereignisse von 17 Patienten weder einem PT noch einem SOC zugeordnet werden.. Diese sind im statistischen Output für die STAMPEDE Studie in Modul 5 mit „99999“ separat ausgewiesen (100). Alle aufgeführten Analysen fließen jedoch in die übergeordneten Analysen ein, da sowohl die Einteilung der Schweregrade nach CTCAE und eine Einschätzung für schwerwiegende UE vorliegt.

Durch die beschriebene Transformation und nachträgliche Zuordnung konnte eine nahezu vollständige Überführung der Verträglichkeitsdaten für die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der Studie STAMPEDE in die aktuell gültige Systematisierungslogik nach CTCAE Version 4.0 gemäß MedDRA sichergestellt werden. Für die darüber hinaus bestehenden Ereignisse mit einem CTCAE-Grad  $\leq 2$  wurde diese Zuordnung der dokumentierten Ereignisse zu SOC und PT nicht vorgenommen.

Alle in der STAMPEDE Studie auftretenden UE werden in den Analysen zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit eingeschlossen. Es kann festgehalten werden, dass die Zuordnung nach MedDRA lediglich auf der Detailebene der SOC und PT notwendig war. Die oben beschriebene Transformation sowie die nachträgliche Zuordnung von dokumentierten UEs ermöglicht einen aussagekräftigen Vergleich auf SOC und PT Ebene für die SUE und Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ).

Für Jedes UE wurde unabhängig von der konkreten Bezeichnung eine CTCAE Schweregrad Einteilung vorgenommen, sodass auf übergeordneter Ebene jedes UE in die Analysen eingeflossen ist. Auch für die SUE galt, dass unabhängig von der genauen Bezeichnung jedes SUE anhand einer präspezifizierten Definition von „schwerwiegend“ bewertet und als „schwerwiegend“ kategorisiert wurde. Somit ist sichergestellt, dass alle als „schwerwiegend“ und „schwer“ eingestuft UE in die übergeordnete Analyse der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) einfließen.

	<p>Sensitivitätsanalyse: Im Zuge der Datenauswertung der Studie STAMPEDE wurde neben der Hauptanalyse zur Verträglichkeit, in welcher analog zur Studie TITAN treatment-emergent UE, d.h. UE bis 30 Tage nach Therapiebeendigung, eingeschlossen wurden, auch eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Innerhalb dieser Sensitivitätsanalyse werden alle auftretenden UE bis zum Beginn der Folgetherapie eingeschlossen. Diese wurde sowohl für die Hauptkategorien der Verträglichkeit, als auch auf der Ebene der SOC und PT durchgeführt.</p> <p>Innerhalb dieser Sensitivitätsanalyse wurden alle auftretenden UE bis zum Beginn der Folgetherapie eingeschlossen. Diese wurde sowohl für die Hauptkategorien der Verträglichkeit, als auch auf der Ebene der SOC und PT durchgeführt.</p>
GETUG	<p>Nach der Randomisierung in der GETUG-Studie wurden die Patienten alle 3 Monate bis 3,5 Jahre und dann alle 6 Monate nachuntersucht. Die Erhebung wurden nach Progress abgebrochen.</p> <p>In beiden Behandlungsarmen war bei jedem Kontrollbesuch bis zur Auswertung des 42. Monats eine CBC mit Differential- und Thrombozyten-, Biochemie-, Glykämie-, Albumin-, Nierenfunktions- und Leberfunktionstests erforderlich.</p> <p>Zusätzlich wurden alle 3 Wochen Patienten im Docetaxel-Arm zur Docetaxel-Verabreichung untersucht. Zu Studienbeginn und am ersten Tag jedes Behandlungszyklus war eine CBC mit Differential-, Thrombozyten-, Biochemie-, Glykämie-, Albumin-, Nieren- und Leberfunktionstests erforderlich. Die Toxizität wird in der Studie GETUG mittels der NCI Toxizitäts-Skala (Version 3) vor jeder Chemotherapie und am Ende der Behandlung bewertet. Um eine Bewertung der Toxizität zu erhalten, müssen die Patienten mindestens eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Für die Patienten, die dem Docetaxel-Arm zugeordnet waren, wurden bei jedem Chemotherapiezyklus und am Ende der Chemotherapie 30 Tage nach der letzten Verabreichung von Docetaxel UE (einschließlich Labor-UE) aufgezeichnet. Für die Patienten, die dem Kontrollarm zugeordnet waren, wurden UE (einschließlich Labor-UE) bei der 3, 6 und 9-monatigen Visite nach Randomisierung auf der Toxizitätsform des CNI aufgezeichnet. Der Schweregrad wurde gemäß NCI CTCAE v 3.0 eingestuft. Insgesamt wurde die Beziehung zur Studienbehandlung für nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht erfasst</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</p> <p>Generelle Definition: Die folgenden wurden nicht als SUE eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Krankenhausaufenthalt von &lt; 24 Stunden</li> <li>• Ein Krankenhausaufenthalt der vor dem Start der Studie geplant und/oder vom Protokoll vorausgesetzt wurde (Biopsie, Chemotherapie etc.)</li> </ul> <p>Alle Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die im Tod resultieren</li> <li>• Die lebensbedrohlich sind</li> <li>• Die in einem Krankenhausaufenthalt oder seiner Verlängerung resultieren</li> <li>• Die bleibende Behinderungen oder schwerwiegende temporäre Unfähigkeit mit sich ziehen</li> <li>• Die eine kongenitale Anomalie, eine fetale Missbildung oder fehlerhafte Austragung mit sich ziehen</li> <li>• Die medizinisch signifikant sind</li> </ul> <p>Werden als SUE behandelt.</p>

Die Begriffe „Behinderung“ und „Unfähigkeit“ korrespondieren mit jeglichem klinisch signifikanten, temporären oder dauerhaften, körperlichen oder psychologischen Handicap, welches einen Einfluss auf die körperliche Aktivität und/oder auf seine Lebensqualität hat.

Jegliches klinisches Ereignis oder Labor-Ergebnis welches vom Prüfarzt als schwerwiegend eingeordnet wird und welches nicht den oben definierten Kriterien entspricht, wird als „medizinisch signifikant“ eingeordnet. Diese Ereignisse könnten in einem Risiko für den Patienten resultieren und eine medizinische Intervention zur Folge haben, um eines der oben definierten Kriterien präventiv zu verhindern (Beispiele: Überdosen, Sekundärer Krebs, Schwangerschaften und neue Ereignisse die als medizinisch signifikant eingeordnet werden könnten)

Definition von erwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (E-SUE)

Ein E-SUE ist ein Ereignis, welches bereits in der neusten Version der Broschüre des Investigatoren oder in der Zusammenfassung der Produkt-Charakteristika (summary of product characteristics, SPC) für Substanzen die bereits eine Marketing Authorisierung (MA) haben, enthalten ist. Diese Definition bezieht sich auch auf die Studien-Substanz wenn sie für ein und die selbe Population außerhalb der MA Indikationen administriert wird.

Definition von unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (U-SUE)

Ein U-SUE ist ein Ereignis, welches nicht erwähnt wurde oder in seiner Natur, Schwere oder in seinem Ergebnis abweicht in Relation zur Broschüre des Investigatoren oder zur Zusammenfassung der Produkt-Charakteristika (summary of product characteristics, SPC) für Substanzen, die bereits eine MA haben.

Kriterien der Schwere:

Die Kriterien der Schwere sollten nicht verwechselt werden mit den Kriterien der schwerwiegenden UE, welche als Richtlinien zur Meldepflicht gelten.

Die Schwere der Ereignisse wird entsprechend der NCI-Klassifizierung Version 3.0 (Toxizitätsgrad 1-5) geschätzt. Die Schwere der Ereignisse, die nicht in der Klassifizierung gelistet sind, wird mit den folgenden Begriffen bewertet:

Leicht (Grad 1): beeinflusst die tägliche Aktivität des Patienten nicht

Moderat (Grad 2): beeinflusst die tägliche Aktivität des Patienten

Schwer (Grad 3): verhindert die tägliche Aktivität des Patienten

Sehr Schwer (Grad 4): erfordert Wiederbelebensmaßnahmen/ ist lebensbedrohlich

Tod (Grad 5)

CHAARTED	<p>Für die Berichterstattung der Toxizität und unerwünschte Ereignisse werden die CTCAE Kriterien Version 3.0 verwenden.</p> <p>Nach der Randomisierung in der CHAARTED-Studie wurden die Patienten alle 3 Monate bis 2 Jahre, dann alle 6 Monate bis 5 Jahre und dann jährlich nachuntersucht. Die Erhebung wurden nach Progresss abgebrochen.</p> <p>Zusätzlich wurden alle 3 Wochen Patienten im Docetaxel-Arm zur Docetaxel-Verabreichung untersucht. Zu Studienbeginn und am ersten Tag jedes Behandlungszyklus waren eine CBC mit Differential und Thrombozyten sowie Leberfunktionstests bis zum Absetzen von Docetaxel erforderlich.</p> <p>Im Docetaxel-Arm wurden die UE (einschließlich der Labor-UE) am Ende jedes Behandlungszyklus vor der erneuten Verabreichung von Docetaxel ausgewertet und am Ende der Chemotherapie sofort in Bezug auf die Toxizitätsform des CRF aufgezeichnet. Die Ereignissammlung war für Blut / Knochenmark- und Stoffwechselereignisse auf Grad <math>\geq 4</math> und für andere nicht hämatologische Ereignisse auf Grad <math>\geq 3</math> beschränkt. Nach Absetzen der Chemotherapie wurden die Nebenwirkungen bei jedem Studienbesuch bis</p>
----------	--

zum Fortschreiten der Erkrankung gesammelt. Bei den in den Kontrollarm randomisierten Patienten wurden UEs nicht routinemäßig in der CRF dokumentiert, und bei jedem Studienbesuch wurden nur wichtige Ereignisse bis zum Fortschreiten der Erkrankung aufgezeichnet.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-168: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Verträglichkeit* in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
STAMPEDE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
GETUG	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
CHAARTED	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für alle eingeschlossenen Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.

Bei der Studie TITAN ist eine adäquate Verblindung der Endpunkterheber erfolgt. Die Erhebung des Endpunkts in den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG erfolgte nicht verblindet. Die Implikation einer fehlenden Verblindung können in einer geringeren Dokumentation von UE im Kontrollarm der unverblindeten Studien im Vergleich zur TITAN Studie bestehen, z.B. wenn bekannte und vertraute Nebenwirkungen von ADT nicht mehr dokumentiert werden. Prüfärzte könnten aufgrund ihrer Kenntnisse und Erfahrung zu ADT, jene Ereignisse nicht der ADT zuordnen und sie somit möglicherweise nicht dokumentieren. Jedoch ist insbesondere für die Kategorien *SUE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* nicht davon auszugehen, dass UE mit einer derartigen Beeinträchtigung für den Patienten nicht identifiziert werden. Alle auftretenden Ereignisse in diesen Kategorien stellen per Definition lebensbedrohliche oder potentiell lebensbedrohliche Ereignisse dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass in der Dokumentation derartiger Ereignisse kein Unterschied zwischen dem Docetaxel + ADT und ADT Arm besteht.



Der Endpunkt wird in allen Studien innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Sonstige verzerrende Aspekte können bezüglich der Behandlungsdauer auftreten. Die mediane Behandlungsdauer unterscheidet sich aufgrund der Therapiedauer zwischen Intervention und Kontrollarm innerhalb der Studien und des Weiteren auch studienübergreifend zwischen Apalutamid und Docetaxel. Eine Therapie mit Docetaxel ist aufgrund ihrer festgelegten, begrenzten Verabreichung in Zyklen begrenzt, wohingegen Apalutamid und ADT sowie auch ADT als Monotherapie bis zur Progression nicht abgesetzt werden, d.h. es handelt sich hierbei um Dauertherapien. Sowohl in der TITAN als auch in der STAMPEDE Studie wurden für die Endpunkte gemäß der Hauptanalysen der Verträglichkeit die Treatment-emergent UE herangezogen, sodass alle Ereignisse in die Analysen einfließen, die bis zu 30 Tage nach Therapieende entstanden. Dies hatte für die Studie STAMPEDE zur Folge, dass im ADT-Arm stetig weitere Ereignisse auftreten konnten, während keine Ereignisse mehr im Arm Docetaxel und ADT gezählt wurden. In der Sensitivitätsanalyse für die Verträglichkeitsendpunkte der Studie STAMPEDE wurden statt der Treatment-emergent UE alle Ereignisse bis zum Start der Folgetherapie gezählt. Sowohl für die Hauptanalyse als auch für die Sensitivitätsanalyse wurden adjustierte indirekte Vergleiche berechnet. Die Konsistenz der Ergebnisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalysen verdeutlichen die Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß HR verwendet. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch eingestuft.

Die Aussagekraft des indirekten Vergleichs ist durch die beschriebenen potentiellen methodischen Limitationen beeinflusst, jedoch kann insbesondere für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ )* von einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden. Der hohe Evidenzgrad und die Homogenität der eingeschlossenen Studien, die vergleichbaren Operationalisierungen der Endpunkte und die Ausprägung der Effektstärken sind weitere Merkmale, die eine hohe Aussagesicherheit untermauern.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-169: Ergebnisse für *Hauptkategorien zur Verträglichkeit* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>				
<b>Jegliche UE</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	507/524 (96,8%)	0,95	1,22 [1,08; 1,39]
	Placebo + ADT	509/527 (96,6%)	1,71	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	327/335 (97,6%)	0,82	2,72 [2,37; 3,11]
	ADT	693/724 (95,7%)	1,48	
STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Docetaxel + ADT	334/335 (99,7%)	0,82	2,52 [2,21; 2,88]
	ADT	700/724 (96,7%)	1,48	
GETUG	Docetaxel + ADT	k. A.	k. A.	k. A.
	ADT	k. A.	k. A.	
CHAARTED	Docetaxel + ADT	k. A.	k. A.	k. A.
	ADT	k. A.	k. A.	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	223/524 (42,6%)	NA	0,99 [0,83; 1,20]
	Placebo + ADT	222/527 (42,1%)	NA	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	108/335 (32,2%)	NA	2,39 [1,84; 3,11]
	ADT	219/724 (30,2%)	NA	
STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Docetaxel + ADT	163/335 (48,7%)	58,74	1,89 [1,54; 2,31]
	ADT	223/724 (30,8%)	NA	
GETUG	Docetaxel + ADT	k. A.	k. A.	k. A.
	ADT	k. A.	k. A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
CHAARTED	Docetaxel + ADT	k. A.	k. A.	k. A.
	ADT	k. A.	k. A.	
<b>Schwerwiegende UE</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	104/524 (19,8%)	NA	0,91 [0,70; 1,20]
	Placebo + ADT	107/527 (20,3%)	NA	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	96/335 (28,7%)	NA	9,04 [5,92; 13,79]
	ADT	80/724 (11,0%)	NA	
STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Docetaxel + ADT	112/335 (33,4%)	NA	3,88 [2,90; 5,21]
	ADT	75/724 (10,4%)	NA	
GETUG	Docetaxel + ADT	72/189 (38,1%)	k. A.	k. A.
	ADT	0/186 (0,0%)	k. A.	
CHAARTED	Docetaxel + ADT	116/390 (29,74%)	k. A.	k. A.
	ADT	12/392 (3,06%)	k. A.	
<b>UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	42/524 (8,0%)	NA	1,41 [0,87; 2,27]
	Placebo + ADT	28/527 (5,3%)	NA	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	k. A.	k. A.	k. A.
	ADT	k. A.	k. A.	
STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Docetaxel + ADT	k. A.	k. A.	k. A.
	ADT	k. A.	k. A.	
GETUG	Docetaxel + ADT	39/189 (21%)	k. A.	k. A.
	ADT	k. A.	k. A.	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
CHAARTED	Docetaxel + ADT	k. A.	k. A.	k. A.
	ADT	k. A.	k. A.	
<p>ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), CTCAE = Common Technology Criteria for Adverse Events, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, k. A. = keine Angabe, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), n bzw. N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE = unerwünschtes Ereignis, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>A) Die Sensitivitätsanalyse umfasste alle Ereignisse, die bis zum Beginn der Folgetherapie erfolgt sind. Die Ereignisse nach dem Beginn der Folgetherapie wurden zensiert.</p> <p>Quelle: (100)</p>				

Die Ergebnisse der *Hauptkategorien zur Verträglichkeit (Jegliche UE, Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führten)* sind in Tabelle 4-169 zusammengefasst. Die jeweils korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G abgelegt. Im Folgenden werden diese Ergebnisse, sowie die entsprechenden Analysen auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA dargestellt.

#### 4.3.2.1.3.5.1 RCT für indirekte Vergleiche - Jegliche UE

Die Ergebnisse zu *Jegliche UE* sind in Tabelle 4-169, Tabelle 4-170 (SOC/PT) und Tabelle 4-171 zusammengefasst.

#### RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC

##### TITAN

Für den Endpunkt *Jegliche UE* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 507 (96,8%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 509 (96,6%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 1,22 [1,08; 1,39]. Das mediane *Jegliche UE* ist im Behandlungsarm 0,95 Monate. Im Kontrollarm beträgt das mediane *Jegliche UE* 1,71 Monate.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT ergeben sich für das Auftreten von *Anämie* (HR 0,62 [0,43; 0,89]), *Infektion der unteren Atemwege* (HR 0,12 [0,01; 0,95]), *Infektion der unteren Atemwege* (HR 0,12 [0,01; 0,95]), *Gesamte SOC: Untersuchungen* (HR 0,69 [0,55; 0,85]), *Alaninaminotransferase erhöht* (HR 0,59 [0,35; 0,97]), *Aspartataminotransferase erhöht* (HR 0,39 [0,22; 0,68]), *Gewicht erhöht* (HR 0,55 [0,39; 0,77]), *Hyponatriämie* (HR 0,33 [0,13; 0,83]), *Knochenschmerzen* (HR 0,60 [0,39; 0,92]), *Myalgie* (HR 0,44 [0,20; 0,98]), *Schwindelgefühl* (HR 0,44 [0,24; 0,81]) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,19 [0,04; 0,90]).

Gleichzeitig zeigen sich beim Auftreten von *Hypothyreose* (HR 5,92 [1,75; 20,04]), *Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (HR 1,29 [1,01; 1,66]), *Hypercholesterinämie* (HR 5,35 [1,86; 15,44]), *Geschmacksstörung* (HR 5,64 [1,65; 19,25]), *Gesamte SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (HR 2,54 [1,98; 3,24]), *Alopezie* (HR 3,92 [1,11; 13,89]), *Pruritus* (HR 2,30 [1,43; 3,72]), *Ausschlag makulo-papulös* (HR 3,42 [1,26; 9,28]) und *Gesamte SOC: Gefäßerkrankungen* (HR 1,26 [1,02; 1,55]), *Hitzewallung* (HR 1,42 [1,08; 1,88]) statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

Für die weiteren SOC- und PT-Analysen werden keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle gezeigt.

## STAMPEDE

Für den Endpunkt *Jegliche UE* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 327 (97,6%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 693 (95,7%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 2,72 [2,37; 3,11]. Das mediane *Jegliche UE* ist im Behandlungsarm 0,82 Monate. Im Kontrollarm beträgt das mediane *Jegliche UE* 1,48 Monate.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Docetaxel und ADT im Vergleich zur Gabe von ADT ergeben sich für das Auftreten von *Knochenschmerzen* (HR 0,73 [0,55; 0,98]).

Gleichzeitig zeigen sich beim Auftreten von *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 3,86 [2,99; 4,99]), *Anämie* (HR 2,58 [1,93; 3,45]), *Neutropenie* (HR 14,03 [7,28; 27,05]), *Thrombozytopenie* (HR 3,02 [1,19; 7,68]), *Gesamte SOC: Herzerkrankungen* (HR 2,64 [1,49; 4,66]), *Gesamte SOC: Augenerkrankungen* (HR 4,64 [2,71; 7,95]), *Sehen verschwommen* (HR 2,66 [1,30; 5,45]), *Sehver schlechterung* (HR 8,22 [1,06; 63,61]), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (HR 5,43 [4,41; 6,70]), *Abdominalschmerz* (HR 2,40 [1,48; 3,89]), *Obstipation* (HR 3,85 [2,74; 5,40]), *Diarrhö* (HR 11,98 [7,76; 18,48]), *Dyspepsie* (HR 4,29 [2,75; 6,71]), *Übelkeit* (HR 6,25 [4,08; 9,56]), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 3,41 [2,83; 4,10]), *Ermüdung* (HR 3,62 [2,99; 4,38]), *Oedem* (HR 2,35 [1,49; 3,70]), *Fieber* (HR 9,04 [3,66; 22,30]), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Immunsystems* (HR 4,13 [2,27; 7,54]), *Überempfindlichkeit* (HR 4,01 [2,19; 7,34]), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 2,82 [1,92; 4,13]), *Infektion der unteren Atemwege* (HR 18,81 [2,35; 150,44]), *Pneumonie* (HR 9,27 [1,04; 82,95]), *Infektion der oberen Atemwege* (HR 2,75 [1,65; 4,60]), *Virale Infektion der oberen Atemwege* (HR 13,71 [1,65; 113,92]), *Gesamte SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* (HR 9,61 [1,03; 89,19]), *Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (HR 2,98 [2,05; 4,34]), *Appetit vermindert* (HR 2,43 [1,38; 4,28]), *Hypokalzämie* (HR 2,59 [1,21; 5,54]), *Hypokaliämie* (HR 11,69 [1,37; 100,07]), *Schmerz in einer Extremität* (HR 3,29 [1,21; 8,98]), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems* (HR 3,50 [2,64; 4,63]), *Schwindelgefühl* (HR 2,19 [1,26; 3,80]), *Geschmacksstörung* (HR 49,15 [9,07; 266,45]), *Periphere Neuropathie* (HR 24,42 [10,05; 59,31]), *Rückenmarkskompression* (HR 5,63 [1,09; 29,03]), *Gesamte SOC: Psychiatrische Erkrankungen* (HR 1,42 [1,07; 1,89]), *Schlaflosigkeit* (HR 1,53 [1,11; 2,11]), *Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (HR 2,37 [1,71; 3,28]), *Husten* (HR 1,94 [1,17; 3,23]), *Dyspnö* (HR 2,79 [1,80; 4,32]), *Gesamte SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (HR 5,77 [4,36; 7,63]), *Trockene Haut* (HR 4,46 [2,27; 8,78]), *Ausschlag makulo-papulös* (HR 1,90 [1,12; 3,21]) und *Hypotonie* (HR 4,92 [1,08; 22,33]) statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Docetaxel und ADT im Vergleich zu ADT.

Für die weiteren SOC und PT zeigen die Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle.

### **STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse**

Für den Endpunkt *Jegliche UE* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 334 (99,7%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 700 (96,7%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 2,52 [2,21; 2,88]. Das mediane *Jegliche UE* ist im Behandlungsarm 0,82 Monate. Im Kontrollarm beträgt das mediane *Jegliche UE* 1,48 Monate.

Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten der Gabe von Docetaxel und ADT im Vergleich zur Gabe von ADT bei einer Zensierung zum Zeitpunkt der Folgetherapie.

Bei einer Zensierung zum Zeitpunkt der Folgetherapie zeigen sich beim Auftreten von *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 2,21 [1,81; 2,70]), *Anämie* (HR 1,61 [1,29; 2,00]), *Leukozytose* (HR 5,25 [1,02; 27,10]), *Neutropenie* (HR 6,35 [3,94; 10,26]), *Thrombozytopenie* (HR 2,24 [1,11; 4,53]), *Gesamte SOC: Herzerkrankungen* (HR 1,77 [1,22; 2,57]), *Gesamte SOC: Augenerkrankungen* (HR 2,52 [1,73; 3,67]), *Tränensekretion verstärkt* (HR 23,19 [5,44; 98,86]), *Sehen verschwommen* (HR 1,73 [1,02; 2,92]), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (HR 3,22 [2,71; 3,81]), *Abdominalschmerz* (HR 1,56 [1,10; 2,21]), *Obstipation* (HR 2,58 [2,01; 3,31]), *Diarrhö* (HR 4,59 [3,46; 6,07]), *Dyspepsie* (HR 1,67 [1,21; 2,31]), *Übelkeit* (HR 2,85 [2,10; 3,87]), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 2,55 [2,18; 2,98]), *Ermüdung* (HR 2,52 [2,14; 2,97]), *Oedem* (HR 2,40 [1,82; 3,15]), *Fieber* (HR 3,60 [1,97; 6,57]), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Immunsystems* (HR 2,51 [1,56; 4,04]), *Überempfindlichkeit* (HR 2,43 [1,50; 3,92]), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 1,81 [1,39; 2,37]), *Infektion der oberen Atemwege* (HR 2,20 [1,53; 3,15]), *Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (HR 1,91 [1,49; 2,45]), *Appetit vermindert* (HR 1,83 [1,25; 2,67]), *Hyperkaliämie* (HR 2,99 [1,06; 8,40]), *Hypokaliämie* (HR 2,47 [1,11; 5,52]), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems* (HR 2,71 [2,20; 3,35]), *Geschmacksstörung* (HR 21,62 [6,59; 70,97]), *Hypoästhesie* (HR 8,55 [2,41; 30,30]), *Periphere Neuropathie* (HR 21,83 [11,35; 42,00]), *Parästhesie* (HR 3,74 [1,09; 12,77]), *Periphere sensorische Neuropathie* (HR 4,29 [1,07; 17,16]), *Rückenmarkskompression* (HR 3,20 [1,14; 8,99]), *Gesamte SOC: Psychiatrische Erkrankungen* (HR 1,32 [1,06; 1,65]), *Schlaflosigkeit* (HR 1,43 [1,11; 1,83]), *Harnretention* (HR 2,44 [1,01; 5,91]), *Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (HR 1,92 [1,51; 2,44]), *Husten* (HR 1,85 [1,31; 2,61]), *Dyspnö* (HR 1,96 [1,44; 2,66]), *Gesamte SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (HR 4,49 [3,61; 5,60]), *Alopezie* (HR 51,93 [12,60; 214,03]), *Trockene Haut* (HR 2,27 [1,38; 3,75]) und *Ausschlag makulo-papulös* (HR 1,58 [1,10; 2,27]) statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Docetaxel und ADT im Vergleich zu ADT.

Für die weiteren SOC- und PT werden in der Sensitivitätsanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle gezeigt.

**GETUG**

Zu den häufigsten *Jeglichen UE* die in den ersten 6 Monaten auftraten (Grad 1-5) (Tabelle 4-171) zählen im Behandlungsarm Docetaxel und ADT die *Neutropenie* (50%), *Anämie* (72%), *Ermüdung* (74%), *Übelkeit* (29%), *Diarrhoe* (31%), *Haarausfall* (54%), *Sensorische Neuropathie* (29%), *Nagelveränderungen* (39%), *Peripheres Ödem* (39%), *Hitzewallungen* (37%) und *andere UE* (69%) mit einer höheren Prävalenz im Vergleich zum Kontrollarm ADT.

**CHAARTED**

Für den Endpunkt *Jegliche UE* sind im Behandlungsarm und im Kontrollarm keine Werte vorhanden.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-170: Ergebnisse für *Verträglichkeit - Jegliche UE* aus RCT für indirekte Vergleiche

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>					
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	TITAN	Apalutamid + ADT	84/524 (16,0%)	NA	0,79 [0,59; 1,06]
		Placebo + ADT	100/527 (19,0%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	139/335 (41,5%)	NA	3,86 [2,99; 4,99]
		ADT	217/724 (30,0%)	102,83	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	177/335 (52,8%)	30,82	2,21 [1,81; 2,70]
		ADT	218/724 (30,1%)	NA	
Anämie	TITAN	Apalutamid + ADT	48/524 (9,2%)	NA	0,62 [0,43; 0,89]
		Placebo + ADT	71/527 (13,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	91/335 (27,2%)	NA	2,58 [1,93; 3,45]
		ADT	191/724 (26,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	135/335 (40,3%)	119,29	1,61 [1,29; 2,00]
		ADT	199/724 (27,5%)	NA	
Leukozytose	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	1,53 [0,14; 17,02]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	6,86 [0,71; 65,94]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	5,25 [1,02; 27,10]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Leukopenie	TITAN	Apalutamid + ADT	26/524 (5,0%)	NA	1,33 [0,74; 2,41]
		Placebo + ADT	19/527 (3,6%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	3,95 [0,36; 43,72]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Neutropenie	TITAN	Apalutamid + ADT	14/524 (2,7%)	NA	0,94 [0,45; 1,97]
		Placebo + ADT	14/527 (2,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	57/335 (17,0%)	NA	14,03 [7,28; 27,05]
		ADT	27/724 (3,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	62/335 (18,5%)	NA	6,35 [3,94; 10,26]
		ADT	23/724 (3,2%)	NA	
Thrombozytopenie	TITAN	Apalutamid + ADT	11/524 (2,1%)	NA	0,71 [0,32; 1,54]
		Placebo + ADT	15/527 (2,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	10/335 (3,0%)	NA	3,02 [1,19; 7,68]
		ADT	16/724 (2,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	16/335 (4,8%)	NA	2,24 [1,11; 4,53]
		ADT	15/724 (2,1%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Herzerkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Herzerkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	41/524 (7,8%)	NA	1,40 [0,86; 2,28]
		Placebo + ADT	27/527 (5,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	25/335 (7,5%)	NA	2,64 [1,49; 4,66]
		ADT	61/724 (8,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	50/335 (14,9%)	NA	1,77 [1,22; 2,57]
		ADT	62/724 (8,6%)	NA	
Angina pectoris	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	2,08 [0,64; 6,79]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	0,96 [0,36; 2,52]
		ADT	13/724 (1,8%)	NA	
Vorhofflimmern	TITAN	Apalutamid + ADT	5/524 (1,0%)	NA	0,90 [0,26; 3,12]
		Placebo + ADT	5/527 (0,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,13 [0,13; 34,08]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Endokrine Erkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Endokrine Erkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	22/524 (4,2%)	NA	1,87 [0,91; 3,86]
		Placebo + ADT	11/527 (2,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	1,32 [0,22; 7,93]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Hypothyreose	TITAN	Apalutamid + ADT	19/524 (3,6%)	NA	5,92 [1,75; 20,04]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,05 [0,10; 11,61]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Augenerkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Augenerkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	29/524 (5,5%)	NA	0,86 [0,52; 1,42]
		Placebo + ADT	31/527 (5,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	39/335 (11,6%)	NA	4,64 [2,71; 7,95]
		ADT	50/724 (6,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	57/335 (17,0%)	NA	2,52 [1,73; 3,67]
		ADT	51/724 (7,0%)	NA	
Katarakt	TITAN	Apalutamid + ADT	7/524 (1,3%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	0,75 [0,27; 2,07]
		STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA
		ADT	12/724 (1,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	8/335 (2,4%)	NA	1,37 [0,56; 3,35]
		ADT	12/724 (1,7%)	NA	
Tränensekretion verstärkt	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,44 [0,04; 4,88]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	21/335 (6,3%)	NA	23,19 [5,44; 98,86]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Sehen verschwommen	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,65 [0,11; 3,87]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	16/335 (4,8%)	NA	2,66 [1,30; 5,45]
		ADT	30/724 (4,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	25/335 (7,5%)	NA	1,73 [1,02; 2,92]
ADT		31/724 (4,3%)	NA		
Sehverschlechterung	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,44 [0,04; 4,92]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	8,22 [1,06; 63,61]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	1,68 [0,45; 6,27]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	TITAN	Apalutamid + ADT	195/524 (37,2%)	NA	0,98 [0,80; 1,19]
		Placebo + ADT	197/527 (37,4%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	221/335 (66,0%)	1,74	5,43 [4,41; 6,70]
		ADT	285/724 (39,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	249/335 (74,3%)	1,81	3,22 [2,71; 3,81]
		ADT	293/724 (40,5%)	NA	
Bauch aufgetrieben	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,40 [0,08; 2,07]
		Placebo + ADT	5/527 (0,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	3,40 [0,58; 20,01]
		ADT	12/724 (1,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	0,86 [0,30; 2,45]
		ADT	12/724 (1,7%)	NA	
Abdominalschmerz	TITAN	Apalutamid + ADT	12/524 (2,3%)	NA	0,52 [0,26; 1,05]
		Placebo + ADT	22/527 (4,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	33/335 (9,9%)	NA	2,40 [1,48; 3,89]
		ADT	73/724 (10,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	54/335 (16,1%)	NA	1,56 [1,10; 2,21]
		ADT	76/724 (10,5%)	NA	
Obstipation	TITAN	Apalutamid + ADT	47/524 (9,0%)	NA	0,79 [0,54; 1,16]
		Placebo + ADT	57/527 (10,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	83/335 (24,8%)	NA	3,85 [2,74; 5,40]
		ADT	121/724 (16,7%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	126/335 (37,6%)	NA	2,58 [2,01; 3,31]
		ADT	122/724 (16,9%)	NA	
Diarrhö	TITAN	Apalutamid + ADT	49/524 (9,4%)	NA	1,50 [0,96; 2,34]
		Placebo + ADT	32/527 (6,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	107/335 (31,9%)	NA	11,98 [7,76; 18,48]
		ADT	84/724 (11,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	131/335 (39,1%)	NA	4,59 [3,46; 6,07]
		ADT	78/724 (10,8%)	NA	
Mundtrockenheit	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	0,56 [0,17; 1,93]
		Placebo + ADT	7/527 (1,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	3,98 [0,36; 44,01]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Dyspepsie	TITAN	Apalutamid + ADT	11/524 (2,1%)	NA	1,01 [0,43; 2,39]
		Placebo + ADT	10/527 (1,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	52/335 (15,5%)	NA	4,29 [2,75; 6,71]
		ADT	83/724 (11,5%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	64/335 (19,1%)	NA	1,67 [1,21; 2,31]
		ADT	88/724 (12,2%)	NA	
Dysphagie	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	1,35 [0,22; 8,07]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,69 [0,07; 6,62]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Flatulenz	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	1,85 [0,46; 7,42]
		STAMPEDE	Doc-P + ADT	21/335 (6,3%)	NA
		ADT	72/724 (9,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	36/335 (10,7%)	NA	0,92 [0,62; 1,36]
		ADT	81/724 (11,2%)	NA	
Gastritis	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	0,61 [0,17; 2,17]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,34 [0,15; 37,35]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,15 [0,13; 34,31]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Hämorrhoiden	TITAN	Apalutamid + ADT	7/524 (1,3%)	NA	1,12 [0,38; 3,35]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,29 [0,14; 36,68]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	5,16 [1,00; 26,61]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Leistenbruch	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	1,46 [0,41; 5,17]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,18 [0,11; 13,04]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
		Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	2/724 (0,3%)	NA	2,03 [0,29; 14,46]
Übelkeit	TITAN	Apalutamid + ADT	36/524 (6,9%)	NA	0,82 [0,52; 1,28]
		Placebo + ADT	41/527 (7,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	72/335 (21,5%)	NA	6,25 [4,08; 9,56]
		ADT	75/724 (10,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	90/335 (26,9%)	NA	2,85 [2,10; 3,87]
		ADT	77/724 (10,6%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	TITAN	Apalutamid + ADT	206/524 (39,3%)	NA	1,01 [0,83; 1,23]
		Placebo + ADT	199/527 (37,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	230/335 (68,7%)	2,33	3,41 [2,83; 4,10]
		ADT	378/724 (52,2%)	18,73	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	271/335 (80,9%)	2,37	2,55 [2,18; 2,98]
		ADT	388/724 (53,6%)	19,32	
Schüttelfrost	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,24 [0,03; 2,16]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	8,52 [0,95; 76,24]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Ermüdung	TITAN	Apalutamid + ADT	103/524 (19,7%)	NA	1,14 [0,86; 1,52]
		Placebo + ADT	88/527 (16,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	221/335 (66,0%)	2,46	3,62 [2,99; 4,38]
		ADT	343/724 (47,4%)	32,20	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	253/335 (75,5%)	2,69	2,52 [2,14; 2,97]
		ADT	351/724 (48,5%)	42,81	
Oedem	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	2,73 [0,28; 26,33]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	37/335 (11,0%)	NA	2,35 [1,49; 3,70]
		ADT	94/724 (13,0%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	104/335 (31,0%)	NA	2,40 [1,82; 3,15]
		ADT	102/724 (14,1%)	NA	
Fieber	TITAN	Apalutamid + ADT	14/524 (2,7%)	NA	0,80 [0,39; 1,65]
		Placebo + ADT	16/527 (3,0%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	22/335 (6,6%)	NA	9,04 [3,66; 22,30]
		ADT	17/724 (2,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	28/335 (8,4%)	NA	3,60 [1,97; 6,57]
		ADT	17/724 (2,3%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Immunsystems	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	1,05 [0,41; 2,73]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	29/335 (8,7%)	NA	4,13 [2,27; 7,54]
		ADT	30/724 (4,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	36/335 (10,7%)	NA	2,51 [1,56; 4,04]
		ADT	32/724 (4,4%)	NA	
Überempfindlichkeit	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	1,86 [0,34; 10,16]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	28/335 (8,4%)	NA	4,01 [2,19; 7,34]
		ADT	30/724 (4,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	35/335 (10,4%)	NA	2,43 [1,50; 3,92]
		ADT	32/724 (4,4%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	182/524 (34,7%)	NA	0,89 [0,72; 1,08]
		Placebo + ADT	191/527 (36,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	56/335 (16,7%)	NA	2,82 [1,92; 4,13]
		ADT	124/724 (17,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	96/335 (28,7%)	NA	1,81 [1,39; 2,37]
		ADT	123/724 (17,0%)	NA	
Ohreninfektion	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,32 [0,03; 3,04]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	4,25 [0,39; 46,89]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Infektion der unteren Atemwege	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,12 [0,01; 0,95]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	8/335 (2,4%)	NA	18,81 [2,35; 150,44]
		ADT	12/724 (1,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	11/335 (3,3%)	NA	2,06 [0,89; 4,76]
		ADT	11/724 (1,5%)	NA	
Oraler Herpes	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,50 [0,04; 5,49]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,09 [0,13; 33,50]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Pneumonie	TITAN	Apalutamid + ADT	12/524 (2,3%)	NA	0,79 [0,36; 1,70]
		Placebo + ADT	14/527 (2,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	9,27 [1,04; 82,95]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	2,99 [0,95; 9,42]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
Sinusitis	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	2,87 [0,78; 10,60]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	1,47 [0,53; 4,07]
		ADT	20/724 (2,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	8/335 (2,4%)	NA	0,85 [0,38; 1,93]
		ADT	20/724 (2,8%)	NA	
Infektion der oberen Atemwege	TITAN	Apalutamid + ADT	34/524 (6,5%)	NA	1,13 [0,69; 1,87]
		Placebo + ADT	28/527 (5,3%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	31/335 (9,3%)	NA	2,75 [1,65; 4,60]
		ADT	59/724 (8,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	59/335 (17,6%)	NA	2,20 [1,53; 3,15]
		ADT	60/724 (8,3%)	NA	
Harnwegsinfektion	TITAN	Apalutamid + ADT	27/524 (5,2%)	NA	1,18 [0,67; 2,07]
		Placebo + ADT	22/527 (4,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		ADT	32/724 (4,4%)	NA	0,48 [0,10; 2,22]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	14/335 (4,2%)	NA	0,84 [0,45; 1,58]
		ADT	33/724 (4,6%)	NA	
Virale Infektion der oberen Atemwege	TITAN	Apalutamid + ADT	36/524 (6,9%)	NA	0,68 [0,44; 1,05]
		Placebo + ADT	48/527 (9,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	13,71 [1,65; 113,92]
		ADT	6/724 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	2,51 [0,84; 7,48]
		ADT	6/724 (0,8%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
Gesamte SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	TITAN	Apalutamid + ADT	88/524 (16,8%)	NA	0,95 [0,70; 1,28]
		Placebo + ADT	81/527 (15,4%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	9,61 [1,03; 89,19]
		ADT	7/724 (1,0%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	8/335 (2,4%)	NA	1,97 [0,74; 5,25]
		ADT	8/724 (1,1%)	NA	
Kontusion	TITAN	Apalutamid + ADT	7/524 (1,3%)	NA	0,59 [0,23; 1,57]
		Placebo + ADT	10/527 (1,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	19,99 [0,22; 1801,20]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,14 [0,13; 34,25]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
Sturz	TITAN	Apalutamid + ADT	39/524 (7,4%)	NA	0,90 [0,57; 1,42]
		Placebo + ADT	37/527 (7,0%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	1,67 [0,23; 11,85]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Muskelzerrung	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,22 [0,03; 2,00]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,13 [0,13; 34,03]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Untersuchungen</b>					
Gesamte SOC: Untersuchungen	TITAN	Apalutamid + ADT	141/524 (26,9%)	NA	0,69 [0,55; 0,85]
		Placebo + ADT	187/527 (35,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	36/335 (10,7%)	NA	0,86 [0,59; 1,26]
		ADT	179/724 (24,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	86/335 (25,7%)	NA	0,93 [0,72; 1,21]
		ADT	188/724 (26,0%)	NA	
Alaninaminotransferase erhöht	TITAN	Apalutamid + ADT	24/524 (4,6%)	NA	0,59 [0,35; 0,97]
		Placebo + ADT	40/527 (7,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	17/335 (5,1%)	NA	1,13 [0,63; 2,02]
		ADT	71/724 (9,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	39/335 (11,6%)	NA	1,13 [0,76; 1,66]
		ADT	73/724 (10,1%)	NA	
Aspartataminotransferase erhöht	TITAN	Apalutamid + ADT	17/524 (3,2%)	NA	0,39 [0,22; 0,68]
		Placebo + ADT	42/527 (8,0%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	0,60 [0,17; 2,15]
		ADT	19/724 (2,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	13/335 (3,9%)	NA	1,36 [0,68; 2,73]
		ADT	20/724 (2,8%)	NA	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	TITAN	Apalutamid + ADT	16/524 (3,1%)	NA	0,55 [0,30; 1,03]
		Placebo + ADT	28/527 (5,3%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	10/335 (3,0%)	NA	0,55 [0,27; 1,09]
		ADT	72/724 (9,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	27/335 (8,1%)	NA	0,74 [0,48; 1,15]
		ADT	75/724 (10,4%)	NA	
Kreatinin im Blut erhöht	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	0,37 [0,12; 1,18]
		Placebo + ADT	10/527 (1,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	3,83 [0,35; 42,45]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
C-reaktives Protein (CRP) erhöht	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	1,92 [0,17; 21,21]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	3,18 [0,53; 19,02]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Gewicht erniedrigt	TITAN	Apalutamid + ADT	34/524 (6,5%)	NA	1,19 [0,72; 1,98]
		Placebo + ADT	27/527 (5,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	1,14 [0,27; 4,80]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
Gewicht erhöht	TITAN	Apalutamid + ADT	54/524 (10,3%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		Placebo + ADT	89/527 (16,9%)	NA	0,55 [0,39; 0,77]
		STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA
		ADT	29/724 (4,0%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	13/335 (3,9%)	NA	0,83 [0,43; 1,59]
		ADT	31/724 (4,3%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	TITAN	Apalutamid + ADT	143/524 (27,3%)	NA	1,29 [1,01; 1,66]
		Placebo + ADT	111/527 (21,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	60/335 (17,9%)	NA	2,98 [2,05; 4,34]
		ADT	133/724 (18,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	111/335 (33,1%)	NA	1,91 [1,49; 2,45]
		ADT	137/724 (18,9%)	NA	
Appetit vermindert	TITAN	Apalutamid + ADT	30/524 (5,7%)	NA	1,05 [0,62; 1,76]
		Placebo + ADT	27/527 (5,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	24/335 (7,2%)	NA	2,43 [1,38; 4,28]
		ADT	61/724 (8,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	49/335 (14,6%)	NA	1,83 [1,25; 2,67]
		ADT	60/724 (8,3%)	NA	
Hyperkalzämie	TITAN	Apalutamid + ADT	5/524 (1,0%)	NA	1,55 [0,37; 6,49]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	0,49 [0,14; 1,72]
		ADT	13/724 (1,8%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
Hypercholesterinämie	TITAN	Apalutamid + ADT	24/524 (4,6%)	NA	5,35 [1,86; 15,44]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	1,84 [0,46; 7,37]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
Hyperkaliämie	TITAN	Apalutamid + ADT	39/524 (7,4%)	NA	1,41 [0,86; 2,30]
		Placebo + ADT	27/527 (5,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,30 [0,14; 36,71]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	2,99 [1,06; 8,40]
		ADT	6/724 (0,8%)	NA	
Hypernatriämie	TITAN	Apalutamid + ADT	8/524 (1,5%)	NA	1,00 [0,36; 2,76]
		Placebo + ADT	7/527 (1,3%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	4,68 [0,42; 51,58]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	2,13 [0,43; 10,54]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Hypertriglyzeridämie	TITAN	Apalutamid + ADT	18/524 (3,4%)	NA	2,23 [0,93; 5,36]
		Placebo + ADT	7/527 (1,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,72 [0,11; 27,54]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Hypokalzämie	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	0,55 [0,20; 1,52]
		Placebo + ADT	10/527 (1,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	14/335 (4,2%)	NA	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		ADT	27/724 (3,7%)	NA	2,59 [1,21; 5,54]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	20/335 (6,0%)	NA	1,57 [0,88; 2,81]
ADT		27/724 (3,7%)	NA		
Hypokaliämie	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	0,65 [0,23; 1,83]
		Placebo + ADT	9/527 (1,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	11,69 [1,37; 100,07]
		ADT	12/724 (1,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	13/335 (3,9%)	NA	2,47 [1,11; 5,52]
		ADT	11/724 (1,5%)	NA	
Hyponatriämie	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	0,33 [0,13; 0,83]
		Placebo + ADT	17/527 (3,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	4,04 [0,74; 22,09]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Adipositas	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	2,77 [0,29; 26,66]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,92 [0,12; 30,75]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	287/524 (54,8%)	14,46	0,88 [0,75; 1,04]
		Placebo + ADT	307/527 (58,3%)	12,42	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	120/335 (35,8%)	NA	0,88 [0,71; 1,08]
		ADT	493/724 (68,1%)	6,18	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	246/335 (73,4%)	8,05	1,05 [0,91; 1,23]
		ADT	508/724 (70,2%)	6,34	
Arthralgie	TITAN	Apalutamid + ADT	91/524 (17,4%)	NA	1,11 [0,82; 1,50]
		Placebo + ADT	78/527 (14,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	32/335 (9,6%)	NA	0,71 [0,48; 1,05]
		ADT	212/724 (29,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	124/335 (37,0%)	NA	1,22 [0,98; 1,52]
		ADT	219/724 (30,2%)	NA	
Arthritis	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	0,92 [0,29; 2,84]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,95 [0,09; 10,55]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Rückenschmerzen	TITAN	Apalutamid + ADT	91/524 (17,4%)	NA	0,84 [0,64; 1,12]
		Placebo + ADT	102/527 (19,4%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	18/335 (5,4%)	NA	0,84 [0,49; 1,44]
		ADT	110/724 (15,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	63/335 (18,8%)	NA	1,17 [0,86; 1,60]
		ADT	110/724 (15,2%)	NA	
Knochenschmerzen	TITAN	Apalutamid + ADT	34/524 (6,5%)	NA	0,60 [0,39; 0,92]
		Placebo + ADT	53/527 (10,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	60/335 (17,9%)	NA	0,73 [0,55; 0,98]
		ADT	327/724 (45,2%)	41,95	
		Doc-P + ADT	145/335 (43,3%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	335/724 (46,3%)	72,94	0,89 [0,73; 1,08]
Leistenschmerzen	TITAN	Apalutamid + ADT	11/524 (2,1%)	NA	1,43 [0,55; 3,70]
		Placebo + ADT	7/527 (1,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	0,37 [0,13; 1,08]
		ADT	22/724 (3,0%)	NA	
Gelenksteife	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,25 [0,03; 2,28]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,15 [0,10; 12,66]
		ADT	7/724 (1,0%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	1,85 [0,67; 5,11]
		ADT	8/724 (1,1%)	NA	
Muskelspasmen	TITAN	Apalutamid + ADT	16/524 (3,1%)	NA	1,49 [0,68; 3,29]
		Placebo + ADT	10/527 (1,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	2,28 [0,32; 16,19]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	0,86 [0,17; 4,41]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	TITAN	Apalutamid + ADT	35/524 (6,7%)	NA	0,81 [0,52; 1,27]
		Placebo + ADT	41/527 (7,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	0,51 [0,11; 2,35]
		ADT	27/724 (3,7%)	NA	
			Doc-P + ADT	13/335 (3,9%)	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	29/724 (4,0%)	NA	0,93 [0,48; 1,79]
Myalgie	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	0,44 [0,20; 0,98]
		Placebo + ADT	19/527 (3,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	28/335 (8,4%)	NA	1,20 [0,76; 1,89]
		ADT	112/724 (15,5%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	72/335 (21,5%)	NA	1,33 [0,99; 1,79]
		ADT	116/724 (16,0%)	NA	
Nackenschmerzen	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	0,82 [0,33; 2,02]
		Placebo + ADT	10/527 (1,9%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	2,34 [0,90; 6,06]
		ADT	8/724 (1,1%)	NA	
Osteopenie	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,39 [0,07; 2,10]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,11 [0,13; 33,67]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,79 [0,11; 28,72]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Schmerz in einer Extremität	TITAN	Apalutamid + ADT	64/524 (12,2%)	NA	0,89 [0,63; 1,25]
		Placebo + ADT	67/527 (12,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	3,29 [1,21; 8,98]
		ADT	25/724 (3,5%)	NA	
		Doc-P + ADT	16/335 (4,8%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	24/724 (3,3%)	NA	1,42 [0,76; 2,68]
<b>Jegliche UE, SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
Gesamte SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	TITAN	Apalutamid + ADT	35/524 (6,7%)	NA	1,25 [0,75; 2,06]
		Placebo + ADT	27/527 (5,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	1,04 [0,39; 2,83]
		ADT	11/724 (1,5%)	NA	
Adenokarzinom des Kolons	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	2,86 [0,30; 27,57]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,35 [0,04; 3,04]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
Basalzellkarzinom	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	0,95 [0,19; 4,74]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,05 [0,13; 32,72]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems	TITAN	Apalutamid + ADT	130/524 (24,8%)	NA	0,97 [0,76; 1,24]
		Placebo + ADT	128/527 (24,3%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	113/335 (33,7%)	NA	3,50 [2,64; 4,63]
		ADT	171/724 (23,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	171/335 (51,0%)	17,74	2,71 [2,20; 3,35]
		ADT	174/724 (24,0%)	NA	
Kognitive Störung	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	3,97 [0,44; 35,51]
		STAMPEDE	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA
	ADT		9/724 (1,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	10/335 (3,0%)	NA	2,17 [0,88; 5,36]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
	Schwindelgefühl	TITAN	Apalutamid + ADT	15/524 (2,9%)	NA
Placebo + ADT			32/527 (6,1%)	NA	
STAMPEDE		Doc-P + ADT	24/335 (7,2%)	NA	2,19 [1,26; 3,80]
		ADT	78/724 (10,8%)	NA	
STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>		Doc-P + ADT	48/335 (14,3%)	NA	1,31 [0,92; 1,88]
		ADT	79/724 (10,9%)	NA	
Geschmacksstörung	TITAN	Apalutamid + ADT	17/524 (3,2%)	NA	5,64 [1,65; 19,25]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	26/335 (7,8%)	NA	49,15 [9,07; 266,45]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	29/335 (8,7%)	NA	21,62 [6,59; 70,97]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Kopfschmerz	TITAN	Apalutamid + ADT	35/524 (6,7%)	NA	1,17 [0,71; 1,91]
		Placebo + ADT	29/527 (5,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	30/335 (9,0%)	NA	1,54 [0,97; 2,44]
		ADT	80/724 (11,0%)	NA	
		Doc-P + ADT	50/335 (14,9%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	82/724 (11,3%)	NA	1,31 [0,92; 1,87]
Hypoästhesie	TITAN	Apalutamid + ADT	8/524 (1,5%)	NA	0,72 [0,29; 1,78]
		Placebo + ADT	11/527 (2,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	12/335 (3,6%)	NA	8,55 [2,41; 30,30]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Ischämischer Schlaganfall	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,90 [0,06; 14,43]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,32 [0,14; 37,16]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,07 [0,10; 11,76]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Neuralgie	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,24 [0,03; 2,12]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,10 [0,13; 33,58]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Periphere Neuropathie	TITAN	Apalutamid + ADT	7/524 (1,3%)	NA	3,49 [0,72; 16,81]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	51/335 (15,2%)	NA	24,42 [10,05; 59,31]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	88/335 (26,3%)	NA	21,83 [11,35; 42,00]
		ADT	10/724 (1,4%)	NA	
Parästhesie	TITAN	Apalutamid + ADT	10/524 (1,9%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		Placebo + ADT	14/527 (2,7%)	NA	0,69 [0,31; 1,56]
		STAMPEDE	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA
	ADT		5/724 (0,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	3,74 [1,09; 12,77]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
	Periphere sensorische Neuropathie	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA
Placebo + ADT			2/527 (0,4%)	NA	
STAMPEDE		Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	3,54 [0,59; 21,21]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>		Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	4,29 [1,07; 17,16]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Ischialgie	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	0,51 [0,15; 1,73]
		Placebo + ADT	7/527 (1,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	1,70 [0,46; 6,33]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
Krampfanfall	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	2,41 [0,25; 23,24]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,07 [0,13; 33,08]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Rückenmarkskompression	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,19 [0,04; 0,90]
		Placebo + ADT	9/527 (1,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		ADT	6/724 (0,8%)	NA	5,63 [1,09; 29,03]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	3,20 [1,14; 8,99]
		ADT	6/724 (0,8%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Psychiatrische Erkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	56/524 (10,7%)	NA	1,14 [0,77; 1,67]
		Placebo + ADT	48/527 (9,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	74/335 (22,1%)	NA	1,42 [1,07; 1,89]
		ADT	209/724 (28,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	127/335 (37,9%)	NA	1,32 [1,06; 1,65]
		ADT	218/724 (30,1%)	NA	
Angst	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	1,45 [0,52; 4,07]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	0,83 [0,33; 2,10]
		ADT	35/724 (4,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	18/335 (5,4%)	NA	1,05 [0,59; 1,85]
		ADT	35/724 (4,8%)	NA	
Depressive Verstimmung	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	2,93 [0,30; 28,21]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	1,11 [0,34; 3,62]
		ADT	16/724 (2,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	13/335 (3,9%)	NA	1,63 [0,79; 3,35]
		ADT	17/724 (2,3%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
Depression	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	0,60 [0,21; 1,68]
		Placebo + ADT	9/527 (1,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	8/335 (2,4%)	NA	1,12 [0,48; 2,59]
		ADT	44/724 (6,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	28/335 (8,4%)	NA	1,27 [0,79; 2,04]
		ADT	45/724 (6,2%)	NA	
Schlaflosigkeit	TITAN	Apalutamid + ADT	24/524 (4,6%)	NA	0,75 [0,44; 1,28]
		Placebo + ADT	31/527 (5,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	61/335 (18,2%)	NA	1,53 [1,11; 2,11]
		ADT	153/724 (21,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	102/335 (30,4%)	NA	1,43 [1,11; 1,83]
		ADT	162/724 (22,4%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	TITAN	Apalutamid + ADT	116/524 (22,1%)	NA	0,94 [0,72; 1,21]
		Placebo + ADT	118/527 (22,4%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	76/335 (22,7%)	NA	0,82 [0,63; 1,06]
		ADT	340/724 (47,0%)	35,88	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	186/335 (55,5%)	22,90	1,13 [0,95; 1,35]
		ADT	349/724 (48,2%)	42,38	
Akute Nierenschädigung	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	1,18 [0,26; 5,29]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,47 [0,05; 4,26]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
Chronische Nierenerkrankung	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,29 [0,03; 2,78]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	0,83 [0,39; 1,78]
		ADT	59/724 (8,1%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	34/335 (10,1%)	NA	1,23 [0,80; 1,87]
		ADT	58/724 (8,0%)	NA	
Dysurie	TITAN	Apalutamid + ADT	32/524 (6,1%)	NA	1,08 [0,65; 1,79]
		Placebo + ADT	28/527 (5,3%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	1,42 [0,24; 8,47]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Hämaturie	TITAN	Apalutamid + ADT	21/524 (4,0%)	NA	1,23 [0,64; 2,36]
		Placebo + ADT	16/527 (3,0%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,41 [0,05; 3,40]
		ADT	26/724 (3,6%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	13/335 (3,9%)	NA	0,90 [0,46; 1,73]
		ADT	28/724 (3,9%)	NA	
Harndrang	TITAN	Apalutamid + ADT	5/524 (1,0%)	NA	0,69 [0,22; 2,18]
		Placebo + ADT	7/527 (1,3%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	13/335 (3,9%)	NA	1,41 [0,67; 2,97]
		ADT	15/724 (2,1%)	NA	
Pollakisurie	TITAN	Apalutamid + ADT	18/524 (3,4%)	NA	0,92 [0,48; 1,76]
		Placebo + ADT	19/527 (3,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	68/335 (20,3%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		ADT	303/724 (41,9%)	52,76	0,80 [0,61; 1,05]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	168/335 (50,1%)	41,79	1,15 [0,95; 1,39]
		ADT	309/724 (42,7%)	85,36	
Harninkontinenz	TITAN	Apalutamid + ADT	11/524 (2,1%)	NA	1,75 [0,65; 4,74]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	4,61 [0,42; 50,87]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	2,72 [0,73; 10,16]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
Harnretention	TITAN	Apalutamid + ADT	13/524 (2,5%)	NA	0,63 [0,31; 1,27]
		Placebo + ADT	19/527 (3,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	11/335 (3,3%)	NA	2,44 [1,01; 5,91]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
Harnwegsobstruktion	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	1,72 [0,43; 6,90]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	3,46 [0,63; 18,91]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Harnfluss vermindert	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	0,44 [0,11; 1,78]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	1,40 [0,23; 8,39]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	TITAN	Apalutamid + ADT	48/524 (9,2%)	NA	1,12 [0,74; 1,70]
		Placebo + ADT	41/527 (7,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	87/335 (26,0%)	NA	0,79 [0,61; 1,00]
		ADT	337/724 (46,5%)	29,96	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	163/335 (48,7%)	34,96	0,95 [0,79; 1,15]
		ADT	351/724 (48,5%)	29,96	
Erektionsstörung	TITAN	Apalutamid + ADT	10/524 (1,9%)	NA	1,24 [0,49; 3,14]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	86/335 (25,7%)	NA	0,81 [0,63; 1,04]
		ADT	322/724 (44,5%)	48,72	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	160/335 (47,8%)	47,28	1,00 [0,83; 1,21]
		ADT	334/724 (46,1%)	82,33	
Gynäkomastie	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	1,36 [0,48; 3,83]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,19 [0,03; 1,47]
		ADT	40/724 (5,5%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	18/335 (5,4%)	NA	0,80 [0,46; 1,38]
		ADT	43/724 (5,9%)	NA	
Beckenschmerz	TITAN	Apalutamid + ADT	8/524 (1,5%)	NA	0,59 [0,24; 1,42]
		Placebo + ADT	13/527 (2,5%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	0,84 [0,16; 4,35]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	TITAN	Apalutamid + ADT	98/524 (18,7%)	NA	0,99 [0,74; 1,31]
		Placebo + ADT	91/527 (17,3%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	70/335 (20,9%)	NA	2,37 [1,71; 3,28]
		ADT	148/724 (20,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	121/335 (36,1%)	NA	1,92 [1,51; 2,44]
		ADT	150/724 (20,7%)	NA	
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	0,47 [0,14; 1,55]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	4,08 [0,75; 22,26]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Husten	TITAN	Apalutamid + ADT	32/524 (6,1%)	NA	1,01 [0,61; 1,66]
		Placebo + ADT	30/527 (5,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	27/335 (8,1%)	NA	1,94 [1,17; 3,23]
		ADT	71/724 (9,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	60/335 (17,9%)	NA	1,85 [1,31; 2,61]
		ADT	71/724 (9,8%)	NA	
Dyspnö	TITAN	Apalutamid + ADT	13/524 (2,5%)	NA	0,75 [0,36; 1,56]
		Placebo + ADT	16/527 (3,0%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	43/335 (12,8%)	NA	2,79 [1,80; 4,32]
		ADT	84/724 (11,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	75/335 (22,4%)	NA	1,96 [1,44; 2,66]
		ADT	87/724 (12,0%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
Pleurärguss	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,32 [0,03; 3,04]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,06 [0,10; 11,70]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Lungenembolie	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,57 [0,10; 3,44]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,66 [0,07; 6,38]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Allergische Rhinitis	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	0,76 [0,17; 3,39]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	1,46 [0,64; 3,37]
		ADT	32/724 (4,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	18/335 (5,4%)	NA	1,19 [0,67; 2,12]
		ADT	32/724 (4,4%)	NA	
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	TITAN	Apalutamid + ADT	207/524 (39,5%)	NA	2,54 [1,98; 3,24]
		Placebo + ADT	93/527 (17,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	148/335 (44,2%)	4,86	5,77 [4,36; 7,63]
		ADT	137/724 (18,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	199/335 (59,4%)	5,09	4,49 [3,61; 5,60]
		ADT	136/724 (18,8%)	NA	
Alopezie	TITAN	Apalutamid + ADT	12/524 (2,3%)	NA	3,92 [1,11; 13,89]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	45/335 (13,4%)	NA	51,93 [12,60; 214,03]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Dermatitis	TITAN	Apalutamid + ADT	8/524 (1,5%)	NA	4,04 [0,86; 19,01]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	4,19 [0,38; 46,24]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Trockene Haut	TITAN	Apalutamid + ADT	17/524 (3,2%)	NA	2,01 [0,87; 4,66]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	24/335 (7,2%)	NA	4,46 [2,27; 8,78]
		ADT	30/724 (4,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	31/335 (9,3%)	NA	2,27 [1,38; 3,75]
		ADT	30/724 (4,1%)	NA	
Pruritus	TITAN	Apalutamid + ADT	56/524 (10,7%)	NA	2,30 [1,43; 3,72]
		Placebo + ADT	24/527 (4,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,17 [0,02; 1,34]
		ADT	26/724 (3,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	0,71 [0,33; 1,51]
		ADT	26/724 (3,6%)	NA	
Ausschlag makulo-papulös	TITAN	Apalutamid + ADT	17/524 (3,2%)	NA	3,42 [1,26; 9,28]
		Placebo + ADT	5/527 (0,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	25/335 (7,5%)	NA	1,90 [1,12; 3,21]
		ADT	69/724 (9,5%)	NA	
		Doc-P + ADT	51/335 (15,2%)	NA	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	70/724 (9,7%)	NA	1,58 [1,10; 2,27]
<b>Jegliche UE, SOC: Gefäßerkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Gefäßerkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	195/524 (37,2%)	NA	1,26 [1,02; 1,55]
		Placebo + ADT	161/527 (30,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	184/335 (54,9%)	3,45	0,92 [0,77; 1,09]
		ADT	557/724 (76,9%)	2,76	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	263/335 (78,5%)	3,48	0,95 [0,82; 1,10]
		ADT	567/724 (78,3%)	2,76	
Tiefe Venenthrombose	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,22 [0,03; 2,01]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	19,95 [0,22; 1804,30]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,14 [0,13; 34,23]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Hitzewallung	TITAN	Apalutamid + ADT	119/524 (22,7%)	NA	1,42 [1,08; 1,88]
		Placebo + ADT	86/527 (16,3%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	180/335 (53,7%)	3,48	0,90 [0,76; 1,07]
		ADT	553/724 (76,4%)	2,79	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	258/335 (77,0%)	3,52	0,94 [0,81; 1,09]
		ADT	563/724 (77,8%)	2,79	
Hypertonie	TITAN	Apalutamid + ADT	93/524 (17,7%)	NA	1,11 [0,82; 1,49]
		Placebo + ADT	82/527 (15,6%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
Hypotonie	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	0,46 [0,10; 2,07]
		ADT	43/724 (5,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	22/335 (6,6%)	NA	1,09 [0,65; 1,82]
		ADT	41/724 (5,7%)	NA	
	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	1,89 [0,47; 7,56]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
STAMPEDE	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	4,92 [1,08; 22,33]	
	ADT	8/724 (1,1%)	NA		
STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	2,35 [0,91; 6,09]	
	ADT	8/724 (1,1%)	NA		

a: Patienten wurden zum Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert.

ADT=Androgendeprivationstherapie, CTCAE=Common Technology Criteria for Adverse Events, Doc=Docetaxel, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, mHSPC=metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom, n bzw. N=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, P=Prednison/Prednisolon, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, UE=unerwünschtes Ereignis, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: (100)

Tabelle 4-171: Ergebnisse zur *Verträglichkeit* in den ersten 6 Monaten der Behandlung aus der RCT GETUG für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)		
		Jegliche UE (Grad 1 – 5)	Schwere UE (Grad 3 – 4)	UE, die zum Tod führten (Grad 5)
<b>Neutropenie</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	94/189 (50%)	61/189 (32%)	0/189 (0%)
	ADT	5/186 (3%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Febrile Neutropenie</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	15/189 (8%)	14/189 (7%)	1/189 (<1%)
	ADT	0/186 (0%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Infektion mit Neutropenie</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	5/189 (3%)	4/189 (2%)	1/189 (<1%)
	ADT	0/186 (0%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Anämie</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	136/189 (72%)	4/189 (2%)	0/189 (0%)
	ADT	41/186 (22%)	2/186 (1%)	0/186 (0%)
<b>Thrombozytopenie</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	20/189 (11%)	1/189 (<1%)	0/189 (0%)
	ADT	9/186 (5%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Ermüdung</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	140/189 (74%)	13/189 (7%)	0/189 (0%)
	ADT	37/186 (20%)	2/186 (1%)	0/186 (0%)
<b>Übelkeit</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	55/189 (29%)	0/189 (0%)	0/189 (0%)
	ADT	4/186 (2%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Erbrechen</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	16/189 (8%)	0/189 (0%)	0/189 (0%)
	ADT	0/186 (0%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Diarrhoe</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	58/189 (31%)	1/189 (<1%)	0/189 (0%)
	ADT	4/186 (2%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Obstipation</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	42/189 (22%)	0/189 (0%)	0/189 (0%)
	ADT	9/186 (5%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)		
		Jegliche UE (Grad 1 – 5)	Schwere UE (Grad 3 – 4)	UE, die zum Tod führten (Grad 5)
<b>Haarausfall</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	102/189 (54%)	5/189 (3%)	0/189 (0%)
	ADT	1/186 (<1%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Sensorische Neuropathie</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	54/189 (29%)	3/189 (2%)	0/189 (0%)
	ADT	7/186 (4%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Nagelveränderungen</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	74/189 (39%)	5/189 (3%)	0/189 (0%)
	ADT	0/186 (0%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Peripheres Ödem</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	55/189 (39%)	2/189 (1%)	0/189 (0%)
	ADT	10/186 (5%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Dyspnoe</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	36/189 (19%)	4/189 (2%)	0/189 (0%)
	ADT	3/186 (3%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Stomatitis</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	15/189 (8%)	1/189 (<1%)	0/189 (0%)
	ADT	0/186 (0%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Mukositis</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	40/189 (21%)	1/189 (<1%)	0/189 (0%)
	ADT	0/186 (0%)	0/186 (0%)	0/186 (0%)
<b>Hitzewallungen</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	70/189 (37%)	8/189 (4%)	0/189 (0%)
	ADT	118/186 (63%)	3/186 (2%)	0/186 (0%)
<b>Erektionsstörungen</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	21/189 (11%)	16/189 (8%)	0/189 (0%)
	ADT	23/186 (12%)	14/186 (8%)	0/186 (0%)
<b>Verringerte Libido</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	21/189 (11%)	16/189 (8%)	0/189 (0%)
	ADT	23/186 (12%)	14/186 (8%)	0/186 (0%)
<b>Gynäkomastie</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	8/189 (4%)	0/189 (0%)	0/189 (0%)

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)		
		Jegliche UE (Grad 1 – 5)	Schwere UE (Grad 3 – 4)	UE, die zum Tod führten (Grad 5)
	ADT	10/186 (5%)	1/186 (<1%)	0/186 (0%)
<b>Erhöhte Konzentration von Alanin-Aminotransferase</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	43/189 (23%)	3/189 (2%)	0/189 (0%)
	ADT	22/186 (12%)	1/186 (<1%)	0/186 (0%)
<b>Erhöhte Konzentration von Aspartataminotransferase</b>				
GETUG	Docetaxel + ADT	38/189 (20%)	3/189 (2%)	0/189 (0%)
	ADT	17/186 (9%)	1/186 (<1%)	0/186 (0%)
Andere Ereignisse <sup>a</sup>				
GETUG	Docetaxel + ADT	131/189 (69%)	13/189 (7%)	2/189 (1%)
	ADT	56/186 (30%)	1/186 (<1%)	0/186 (0%)
<p>a: Angabe nicht näher spezifiziert  ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), CTCAE = Common Technology Criteria for Adverse Events, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), n bzw. N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE = unerwünschtes Ereignis, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie  Quelle: (83)</p>				

#### 4.3.2.1.3.5.2 RCT für indirekte Vergleiche - Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

Die Ergebnisse zu *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* sind in Tabelle 4-169, Tabelle 4-172 (SOC/PT) und Tabelle 4-173 zusammengefasst.

#### RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC

##### **TITAN**

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 223 (42,6%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 222 (42,1%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,99 [0,83; 1,20]. Das mediane *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ist sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm noch nicht erreicht.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT ergeben sich für das Auftreten von *Gesamte SOC: Untersuchungen* (HR 0,49 [0,28; 0,88]), *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht* (HR 0,15 [0,03; 0,69]), *Gesamte SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* (HR 0,61 [0,38; 0,96]) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,19 [0,04; 0,90]).

Statistisch signifikante Nachteile zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT ergeben sich für das Auftreten von *Gesamte SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (HR 9,48 [3,38; 26,61]) und *Ausschlag generalisiert* (HR 7,07 [1,61; 31,11]) Nachteile von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT.

Für die weiteren SOC/PT zeigen die Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle.

##### **STAMPEDE**

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 108 (32,2%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 219 (30,2%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 2,39 [1,84; 3,11]. Das mediane *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ist im Behandlungsarm noch nicht erreicht. Im Kontrollarm ist das mediane *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* noch nicht erreicht.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Docetaxel und ADT im Vergleich zur Gabe von ADT ergeben sich für das Auftreten von *Knochenschmerzen* (HR 0,13 [0,02; 0,95]).

Gleichzeitig zeigen sich beim Auftreten von *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 35,77 [12,99; 98,50]), *Neutropenie* (HR 96,57 [13,28; 702,13]), *Gesamte*

*SOC: Herzerkrankungen* (HR 5,24 [1,98; 13,88]), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (HR 6,37 [1,83; 22,19]), *Diarrhö* (HR 25,09 [2,91; 216,22]), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 8,96 [2,58; 31,12]), *Pneumonie* (HR 9,27 [1,04; 82,95]), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems* (HR 3,04 [1,05; 8,75]) und *Rückenmarkskompression* (HR 11,22 [1,31; 96,02]) statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Docetaxel und ADT im Vergleich zu ADT.

Für die weiteren SOC/PT zeigen die Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle.

### **STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse**

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 163 (48,7%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 223 (30,8%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 1,89 [1,54; 2,31]. Das mediane *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ist im Behandlungsarm 58,74 Monate. Im Kontrollarm ist das mediane *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* noch nicht erreicht.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Docetaxel und ADT im Vergleich zur Gabe von ADT ergeben sich bei einer Zensierung zum Zeitpunkt der Folgetherapie für das Auftreten von *Knochenschmerzen* (HR 0,43 [0,19; 0,98]).

Gleichzeitig zeigen sich bei einer Zensierung zum Zeitpunkt der Folgetherapie beim Auftreten von *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 20,61 [9,43; 45,06]), *Neutropenie* (HR 32,03 [9,93; 103,34]), *Gesamte SOC: Herzerkrankungen* (HR 2,07 [1,17; 3,67]), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 3,63 [1,59; 8,30]), *Pneumonie* (HR 3,74 [1,09; 12,77]), *Rückenschmerzen* (HR 6,17 [1,24; 30,60]) und *Rückenmarkskompression* (HR 4,32 [1,08; 17,29]) statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Docetaxel und ADT im Vergleich zu ADT.

Für die weiteren SOC-/PT zeigen die Analysen mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der Folgetherapie keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle.

### **GETUG**

Zu den häufigsten *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* in den ersten 6 Monaten der Behandlung (Tabelle 4-171) zählen im Behandlungsarm Docetaxel und ADT *Neutropenie* (32%), *Erektionsstörungen* (8%), *verringerte Libido* (8%), *febrile Neutrophile* (7%) und *Ermüdung* (7%), dabei waren im Kontrollarm bei *Erektionsstörungen* und *verringerte Libido* ebenfalls 8% der Patienten betroffen. Bei allen anderen *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* liegt die Prävalenz im Behandlungsarm  $< 5\%$ . Im Kontrollarm ADT liegt die Prävalenz aller *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*, außer der zwei zuvor genannten,  $\leq 2\%$ .

### **CHAARTED**

Zu den häufigsten *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zählen im Behandlungsarm Docetaxel und ADT die *Febrile Neutropenie* (6,15%) und die *erniedrigten Neutrophile* (12,05%), bei allen

anderen *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* liegt die Prävalenz im Behandlungsarm  $< 5\%$ . Im Kontrollarm ADT liegt die Prävalenz aller *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*  $\leq 1\%$ .



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-172: Ergebnisse für *Verträglichkeit - Schwere UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT für indirekte Vergleiche

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>					
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	TITAN	Apalutamid + ADT	14/524 (2,7%)	NA	0,57 [0,29; 1,12]
		Placebo + ADT	22/527 (4,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	59/335 (17,6%)	NA	35,77 [12,99; 98,50]
		ADT	13/724 (1,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	61/335 (18,2%)	NA	20,61 [9,43; 45,06]
		ADT	7/724 (1,0%)	NA	
Anämie	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	0,47 [0,21; 1,06]
		Placebo + ADT	17/527 (3,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	0,99 [0,18; 5,43]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
Neutropenie	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	3,52 [0,39; 31,67]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	41/335 (12,2%)	NA	96,57 [13,28; 702,13]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	42/335 (12,5%)	NA	32,03 [9,93; 103,34]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Herzerkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Herzerkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	18/524 (3,4%)	NA	2,04 [0,89; 4,70]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	13/335 (3,9%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		ADT	26/724 (3,6%)	NA	5,24 [1,98; 13,88]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	23/335 (6,9%)	NA	2,07 [1,17; 3,67]
		ADT	24/724 (3,3%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Augenerkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Augenerkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	0,56 [0,16; 2,00]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	1,50 [0,33; 6,69]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
Katarakt	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	1,65 [0,30; 9,03]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	1,95 [0,27; 13,84]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	TITAN	Apalutamid + ADT	10/524 (1,9%)	NA	1,17 [0,46; 2,95]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	6,37 [1,83; 22,19]
		ADT	18/724 (2,5%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	14/335 (4,2%)	NA	1,98 [0,96; 4,11]
		ADT	15/724 (2,1%)	NA	
Diarrhö	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,99 [0,06; 15,77]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	25,09 [2,91; 216,22]
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	TITAN	Apalutamid + ADT	23/524 (4,4%)	NA	0,91 [0,51; 1,62]
		Placebo + ADT	23/527 (4,4%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	2,32 [0,77; 7,06]
		ADT	16/724 (2,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	14/335 (4,2%)	NA	1,86 [0,91; 3,81]
		ADT	16/724 (2,2%)	NA	
Ermüdung	TITAN	Apalutamid + ADT	8/524 (1,5%)	NA	1,25 [0,43; 3,60]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	0,97 [0,19; 4,95]
		ADT	15/724 (2,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	0,83 [0,32; 2,15]
		ADT	15/724 (2,1%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	26/524 (5,0%)	NA	0,86 [0,50; 1,47]
		Placebo + ADT	28/527 (5,3%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	12/335 (3,6%)	NA	8,96 [2,58; 31,12]
		ADT	10/724 (1,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	15/335 (4,5%)	NA	3,63 [1,59; 8,30]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
Pneumonie	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	2,89 [0,78; 10,69]
		STAMPEDE	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	3,74 [1,09; 12,77]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
	Harnwegsinfektion	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA
Placebo + ADT			3/527 (0,6%)	NA	
STAMPEDE		Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,15 [0,14; 33,24]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>		Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,17 [0,14; 34,62]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
Gesamte SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	TITAN	Apalutamid + ADT	11/524 (2,1%)	NA	0,86 [0,37; 1,99]
		Placebo + ADT	11/527 (2,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	2,00 [0,28; 14,18]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Untersuchungen</b>					
Gesamte SOC: Untersuchungen	TITAN	Apalutamid + ADT	18/524 (3,4%)	NA	0,49 [0,28; 0,88]
		Placebo + ADT	34/527 (6,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	1,02 [0,35; 2,94]
		ADT	15/724 (2,1%)	NA	
		Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	14/724 (1,9%)	NA	1,05 [0,42; 2,59]
Alaninaminotransferase erhöht	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	0,48 [0,12; 1,93]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	2,24 [0,32; 15,89]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	1,44 [0,24; 8,60]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,15 [0,03; 0,69]
		Placebo + ADT	13/527 (2,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	0,56 [0,12; 2,63]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	0,70 [0,19; 2,60]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	TITAN	Apalutamid + ADT	27/524 (5,2%)	NA	0,98 [0,57; 1,69]
		Placebo + ADT	26/527 (4,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	1,51 [0,25; 9,00]
		ADT	7/724 (1,0%)	NA	
	STAMPEDE-Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	1,48 [0,56; 3,89]
		ADT	10/724 (1,4%)	NA	
Hyperkaliämie	TITAN	Apalutamid + ADT	3/524 (0,6%)	NA	0,53 [0,13; 2,22]
		Placebo + ADT	5/527 (0,9%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,09 [0,13; 33,46]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	30/524 (5,7%)	NA	0,61 [0,38; 0,96]
		Placebo + ADT	45/527 (8,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	0,31 [0,09; 1,03]
		ADT	43/724 (5,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	17/335 (5,1%)	NA	0,79 [0,45; 1,38]
		ADT	45/724 (6,2%)	NA	
Arthralgie	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,33 [0,06; 1,72]
		Placebo + ADT	5/527 (0,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,26 [0,03; 2,07]
		ADT	8/724 (1,1%)	NA	
Rückenschmerzen	TITAN	Apalutamid + ADT	12/524 (2,3%)	NA	0,76 [0,35; 1,65]
		Placebo + ADT	14/527 (2,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,33 [0,14; 37,17]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
Knochenschmerzen	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	0,65 [0,23; 1,81]
		Placebo + ADT	9/527 (1,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,13 [0,02; 0,95]
		ADT	32/724 (4,4%)	NA	
			Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	34/724 (4,7%)	NA	0,43 [0,19; 0,98]
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
Gesamte SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	0,69 [0,24; 2,00]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	1,04 [0,35; 3,12]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems	TITAN	Apalutamid + ADT	23/524 (4,4%)	NA	1,09 [0,59; 2,01]
		Placebo + ADT	19/527 (3,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	8/335 (2,4%)	NA	3,04 [1,05; 8,75]
		ADT	13/724 (1,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	12/335 (3,6%)	NA	1,97 [0,90; 4,31]
		ADT	13/724 (1,8%)	NA	
Rückenmarkskompression	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,19 [0,04; 0,90]
		Placebo + ADT	9/527 (1,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	11,22 [1,31; 96,02]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	4,32 [1,08; 17,29]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>					
	TITAN	Apalutamid + ADT	5/524 (1,0%)	NA	1,16 [0,31; 4,33]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
Gesamte SOC: Psychiatrische Erkrankungen	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,14 [0,10; 12,51]
		ADT	8/724 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	0,46 [0,10; 2,11]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
Schlaflosigkeit	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,99 [0,06; 15,78]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,21 [0,14; 34,13]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,43 [0,05; 3,64]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	TITAN	Apalutamid + ADT	23/524 (4,4%)	NA	0,95 [0,53; 1,70]
		Placebo + ADT	22/527 (4,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	0,87 [0,36; 2,12]
		ADT	16/724 (2,2%)	NA	
Hämaturie	TITAN	Apalutamid + ADT	7/524 (1,3%)	NA	2,20 [0,57; 8,53]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	1,28 [0,21; 7,67]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Harnretention	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	0,36 [0,11; 1,15]
		Placebo + ADT	10/527 (1,9%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	1,02 [0,19; 5,59]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	0,80 [0,33; 1,98]
		Placebo + ADT	10/527 (1,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	3,40 [0,57; 20,34]
		ADT	7/724 (1,0%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	1,62 [0,60; 4,35]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
Dyspnö	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,30 [0,03; 2,92]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	2,11 [0,53; 8,42]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
Lungenembolie	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,86 [0,12; 6,15]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,66 [0,07; 6,37]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	TITAN	Apalutamid + ADT	37/524 (7,1%)	NA	9,48 [3,38; 26,61]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,11 [0,13; 33,68]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Gefäßerkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Gefäßerkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	45/524 (8,6%)	NA	0,89 [0,59; 1,33]
		Placebo + ADT	49/527 (9,3%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	1,27 [0,43; 3,78]
		ADT	27/724 (3,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	9/335 (2,7%)	NA	0,69 [0,33; 1,47]
		ADT	27/724 (3,7%)	NA	
Hypertonie	TITAN	Apalutamid + ADT	44/524 (8,4%)	NA	0,89 [0,59; 1,34]
		Placebo + ADT	48/527 (9,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	0,70 [0,07; 6,77]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	

a: Patienten wurden zum Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert.

ADT=Androgendeprivationstherapie, CTCAE=Common Technology Criteria for Adverse Events, Doc=Docetaxel, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, mHSPC=metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom, n bzw. N=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, P=Prednison/Prednisolon, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, UE=unerwünschtes Ereignis, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: (100)

Tabelle 4-173: Ergebnisse zu *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* aus der RCT CHAARTED für indirekte Vergleiche

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Anämie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	5/390 (1,28%)
		ADT	1/392 (0,26%)
Febrile Neutropenie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	24/390 (6,15%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Herzerkrankungen</b>			
Links ventrikuläre diastolische Dysfunktion	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Links ventrikuläre systolische Dysfunktion	CHAARTED	Docetaxel + ADT	0/390 (0,00%)
		ADT	1/392 (0,26%)
Schmerzen im Brustkorb/Herzen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			
Tinnitus	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Obstipation	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Diarrhö mit oder ohne Kolostomie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	4/390 (1,03%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Dyspepsie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Muko/Stomatitis durch Untersuchung, Mundhöhle	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Übelkeit	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Erbrechen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Abdominalschmerzen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Ermüdung	CHAARTED	Docetaxel + ADT	16/390 (4,10%)
		ADT	1/392 (0,26%)
Tod, nicht spezifiziert	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Ödeme an den Extremitäten	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			
Allergische Reaktion	CHAARTED	Docetaxel + ADT	8/390 (2,05%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Infektionen, Grad 3 - 4, Herz	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Infektionen, Grad 3 - 4, Lunge	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Infektionen, Grad 3 - 4, Haut	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Infektionen, Grad 3 - 4, obere Atemwege	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Infektionen, Grad 3 - 4, Harnweg	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Infektionen, Grad 0 - 2, Rektum	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Infektionen, Grad 0 - 2, Haut	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Infektionen, Grad 3 - 4, Blut	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Infektionen, andere	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			
Gefäßzugang, Thrombose/Embolie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	0/390 (0,00%)
		ADT	1/392 (0,26%)
<b>Untersuchungen</b>			
Leukozyten erniedrigt	CHAARTED	Docetaxel + ADT	18/390 (4,62%)
		ADT	0/392 (0,00%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<b>Studie</b>	<b>Behandlungsarm</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>
Lymphopenie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	9/390 (2,31%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Neutrophile erniedrigt	CHAARTED	Docetaxel + ADT	47/390 (12,05%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Thrombozyten erniedrigt	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Gewicht erniedrigt	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Alkalische Phosphatase erniedrigt	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/392 (0,51%)
		ADT	1/392 (0,26%)
Alaninaminotransferase erniedrigt	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Kreatinin erniedrigt	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Pankreatische Glucoseintoleranz	CHAARTED	Docetaxel + ADT	0/390 (0,00%)
		ADT	1/392 (0,26%)
Anorexie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	0/390 (0,00%)
		ADT	2/392 (0,51%)
Dehydratation	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Hyperglykämie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	3/390 (0,77%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Hyperkaliämie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	1/392 (0,26%)
Hyponatriämie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>			
Nichtneuropathische generalisierte Schwäche	CHAARTED	Docetaxel + ADT	4/390 (1,03%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Rückenschmerzen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Knochenschmerzen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	1/392 (0,26%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gelenkschmerzen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Muskelschmerzen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	3/390 (0,77%)
		ADT	1/392 (0,26%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Neuropathie, motorisch	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Neuropathie, sensorisch	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	1/392 (0,26%)
Synkope	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Kopf/Kopfschmerzen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	0/390 (0,00%)
		ADT	1/392 (0,26%)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			
Erektile Dysfunktion	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	2/392 (0,51%)
Gynäkomastie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	1/392 (0,26%)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Husten	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
Dyspnoe	CHAARTED	Docetaxel + ADT	2/390 (0,51%)
		ADT	2/392 (0,51%)
Schluckauf	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			
Nagelveränderungen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	
Haut, andere	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	0/392 (0,00%)
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Hypertonie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)
		ADT	1/392 (0,26%)
Hitzewallungen	CHAARTED	Docetaxel + ADT	1/390 (0,26%)

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)
		ADT	1/392 (0,26%)
Thrombose/ Thrombus/ Embolie	CHAARTED	Docetaxel + ADT	3/390 (0,77%)
		ADT	1/392 (0,26%)
ADT = Androgendeprivationstherapie (engl, Androgen Deprivation Therapy), CTCAE = Common Technology Criteria for Adverse Events, n bzw, N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw, nicht erreicht, UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: (53)			

#### 4.3.2.1.3.5.3 RCT für indirekte Vergleiche - Schwerwiegende UE

Die Ergebnisse zu *Schwerwiegende UE*, *SOC/PT* sind in Tabelle 4-169 und Tabelle 4-174 zusammengefasst.

#### RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC

##### *TITAN*

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 104 (19,8%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 107 (20,3%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen, Das HR beträgt 0,91 [0,70; 1,20]. Das mediane *Schwerwiegende UE* ist sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm noch nicht erreicht.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT ergeben sich für keine der SOC- und PT-Analysen.

Beim Auftreten von *Gesamte SOC: Herzerkrankungen* (HR 2,44 [1,02; 5,81]) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

Für die weiteren SOC/PT zeigen die Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle.

##### *STAMPEDE*

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 96 (28,7%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 80 (11,0%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 9,04 [5,92; 13,79]. Das mediane *Schwerwiegende UE* ist im Behandlungsarm noch nicht erreicht. Im Kontrollarm ist das mediane *Schwerwiegende UE* noch nicht erreicht.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Docetaxel und ADT im Vergleich zur Gabe von ADT ergeben sich für keine der SOC- und PT-Analysen.

Beim Auftreten von *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 28,75 [8,87; 93,27]), *Gesamte SOC: Herzerkrankungen* (HR 7,93 [3,39; 18,54]), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 22,74 [2,91; 177,62]), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 20,38 [3,13; 132,90]), *Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (HR 9,22 [1,03; 82,50]) und *Rückenmarkskompression* (HR 5,63 [1,09; 29,03]) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Docetaxel und ADT im Vergleich zu ADT.

Für die weiteren SOC/PT zeigen die Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle.

### **STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse**

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 112 (33,4%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 75 (10,4%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 3,88 [2,90; 5,21]]. Das mediane *Schwerwiegende UE* ist im Behandlungsarm noch nicht erreicht. Im Kontrollarm ist das mediane *Schwerwiegende UE* noch nicht erreicht.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Docetaxel und ADT im Vergleich zur Gabe von ADT ergeben sich bei einer Zensierung zum Zeitpunkt der Folgetherapie für keine der SOC- und PT-Analysen.

Bei einer Zensierung zum Zeitpunkt der Folgetherapie beim Auftreten von *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 21,58 [7,70; 60,46]), *Gesamte SOC: Herzerkrankungen* (HR 2,95 [1,74; 5,01]), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 8,72 [2,46; 30,91]), *Fieber* (HR 17,41 [2,18; 139,18]) und *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 3,25 [1,33; 7,94]) ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Docetaxel und ADT im Vergleich zu ADT.

Für die weiteren SOC/PT zeigen die Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle.

### **GETUG**

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE in den ersten 6 Monaten der Behandlung* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 72 (38,1%) *Schwerwiegende UE* im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie keine Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen.

### **CHAARTED**

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 116 (29,74%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT sowie 12 (3,06%) Ereignisse im Kontrollarm ADT zu verzeichnen.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-174: Ergebnisse für *Verträglichkeit - Schwerwiegende UE, SOC/PT* aus RCT für indirekte Vergleiche

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>					
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,14 [0,02; 1,17]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	37/335 (11,0%)	NA	28,75 [8,87; 93,27]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	38/335 (11,3%)	NA	21,58 [7,70; 60,46]
ADT		4/724 (0,6%)	NA		
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Herzerkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Herzerkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	19/524 (3,6%)	NA	2,44 [1,02; 5,81]
		Placebo + ADT	7/527 (1,3%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	23/335 (6,9%)	NA	7,93 [3,39; 18,54]
		ADT	24/724 (3,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	32/335 (9,6%)	NA	2,95 [1,74; 5,01]
		ADT	24/724 (3,3%)	NA	
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	2,05 [0,63; 6,67]
		Placebo + ADT	4/527 (0,8%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	5,75 [0,73; 45,59]
		ADT	7/724 (1,0%)	NA	
		Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	6/724 (0,8%)	NA	2,13 [0,69; 6,60]
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	TITAN	Apalutamid + ADT	6/524 (1,1%)	NA	0,80 [0,27; 2,38]
		Placebo + ADT	7/527 (1,3%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	10/335 (3,0%)	NA	22,74 [2,91; 177,62]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	12/335 (3,6%)	NA	8,72 [2,46; 30,91]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Fieber	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	2,02 [0,18; 22,23]
		Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	8/335 (2,4%)	NA	17,41 [2,18; 139,18]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	TITAN	Apalutamid + ADT	21/524 (4,0%)	NA	0,80 [0,44; 1,44]
		Placebo + ADT	24/527 (4,6%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	10/335 (3,0%)	NA	20,38 [3,13; 132,90]
		ADT	8/724 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	12/335 (3,6%)	NA	3,25 [1,33; 7,94]
		ADT	8/724 (1,1%)	NA	
Pneumonie	TITAN	Apalutamid + ADT	7/524 (1,3%)	NA	2,30 [0,59; 8,91]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
		Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	ADT	4/724 (0,6%)	NA	2,66 [0,71; 9,90]
Harnwegsinfektion	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	2,01 [0,37; 10,95]
		Placebo + ADT	2/527 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	19,07 [0,20; 1870,70]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
Gesamte SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	TITAN	Apalutamid + ADT	10/524 (1,9%)	NA	1,06 [0,42; 2,71]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	4,40 [0,24; 81,12]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	2,06 [0,29; 14,66]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	0,77 [0,21; 2,87]
		Placebo + ADT	5/527 (0,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	9,22 [1,03; 82,50]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	2,69 [0,72; 10,02]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
	TITAN	Apalutamid + ADT	9/524 (1,7%)	NA	0,45 [0,20; 1,01]
		Placebo + ADT	18/527 (3,4%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
Gesamte SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	STAMPEDE	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	2,24 [0,32; 15,92]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA	3,57 [0,85; 14,94]
		ADT	3/724 (0,4%)	NA	
Rückenschmerzen	TITAN	Apalutamid + ADT	2/524 (0,4%)	NA	0,30 [0,06; 1,47]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,33 [0,14; 37,17]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	3,21 [0,54; 19,19]
		ADT	2/724 (0,3%)	NA	
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
Gesamte SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	TITAN	Apalutamid + ADT	8/524 (1,5%)	NA	1,06 [0,38; 2,92]
		Placebo + ADT	7/527 (1,3%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	0,42 [0,09; 1,93]
		ADT	9/724 (1,2%)	NA	
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems	TITAN	Apalutamid + ADT	10/524 (1,9%)	NA	0,63 [0,28; 1,42]
		Placebo + ADT	14/527 (2,7%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	7/335 (2,1%)	NA	2,65 [0,89; 7,89]
		ADT	13/724 (1,8%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	8/335 (2,4%)	NA	1,32 [0,55; 3,19]
		ADT	13/724 (1,8%)	NA	
Rückenmarkskompression	TITAN	Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
		Placebo + ADT	6/527 (1,1%)	NA	0,15 [0,02; 1,22]
		STAMPEDE	Doc-P + ADT	5/335 (1,5%)	NA
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	6/335 (1,8%)	NA	2,59 [0,79; 8,48]
		ADT	5/724 (0,7%)	NA	
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	TITAN	Apalutamid + ADT	20/524 (3,8%)	NA	0,73 [0,41; 1,32]
		Placebo + ADT	25/527 (4,7%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	1,50 [0,33; 6,70]
		ADT	4/724 (0,6%)	NA	
Hämaturie	TITAN	Apalutamid + ADT	7/524 (1,3%)	NA	2,20 [0,57; 8,53]
		Placebo + ADT	3/527 (0,6%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	2,12 [0,13; 33,84]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
Harnretention	TITAN	Apalutamid + ADT	4/524 (0,8%)	NA	0,45 [0,13; 1,50]
		Placebo + ADT	8/527 (1,5%)	NA	
	STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	2/335 (0,6%)	NA	3,72 [0,34; 41,29]
		ADT	1/724 (0,1%)	NA	
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	TITAN	Apalutamid + ADT	10/524 (1,9%)	NA	0,91 [0,38; 2,20]
		Placebo + ADT	10/527 (1,9%)	NA	
	STAMPEDE	Doc-P + ADT	3/335 (0,9%)	NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]	
Lungenembolie		ADT	4/724 (0,6%)	NA	6,81 [0,71; 65,51]	
		STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	4/335 (1,2%)	NA	2,08 [0,52; 8,32]
	ADT		4/724 (0,6%)	NA		
	TITAN		Apalutamid + ADT	1/524 (0,2%)	NA	0,87 [0,05; 14,05]
			Placebo + ADT	1/527 (0,2%)	NA	
		STAMPEDE- Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Doc-P + ADT	1/335 (0,3%)	NA	1,07 [0,10; 11,82]
ADT			2/724 (0,3%)	NA		

a: Patienten wurden zum Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert.

ADT=Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), CTCAE=Common Technology Criteria for Adverse Events, Doc=Docetaxel, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, mHSPC=metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), n bzw. N=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, P=Prednison/Prednisolon, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, UE=unerwünschtes Ereignis, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: (100)

#### **4.3.2.1.3.5.4 RCT für indirekte Vergleiche - UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen**

Die Ergebnisse zu *UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* sind in Tabelle 4-169 zusammengefasst.

#### **RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC**

##### ***TITAN***

Für den Endpunkt *UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 42 (8,0%) Ereignisse im Behandlungsarm Apalutamid und ADT sowie 28 (5,3%) Ereignisse im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 1,41 [0,87; 2,27]. Das mediane *UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* ist sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm noch nicht erreicht.

##### ***STAMPEDE***

Für den Endpunkt *UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* liegen in der Studie STAMPEDE keine Daten vor.

##### ***GETUG***

Für den Endpunkt *UE in den ersten 6 Monaten der Behandlung, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* sind in den vorliegenden Daten insgesamt 39 (20,6%) Ereignisse im Behandlungsarm Docetaxel und ADT zu verzeichnen. Für den Kontrollarm liegen keine Werte vor.

##### ***CHAARTED***

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* liegen für den Behandlungsarm und den Kontrollarm keine Werte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC**

#### ***Homogenität der Ergebnisse***

Die Population der Studie STAMPEDE ist im Vergleich zu der der Studie TITAN etwas jünger und weniger morbid, vermutlich da ein Einschluss auch von einer Bewertung des Prüfarztes bzgl. der Eignung für eine belastenden Chemotherapie abhängig war. Zwischen den eingeschlossenen Studien kann dennoch unter Betrachtung der weiteren Basischarakteristika von einer ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine größtenteils ähnliche Altersstruktur und Verteilung der Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

Die fehlende Verblindung und Placebo-kontrolle der STAMPEDE Studie sind mögliche Aspekte die eine Vergleichbarkeit in diesem Endpunkt entgegenwirken können.

#### ***Ergebnisse zu den Effekten***

In Tabelle 4-175 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC für den Endpunkt *Hauptkategorien zur Verträglichkeit* aufgeführt. Weitere für den Endpunkt *Verträglichkeit* verfügbaren Daten der Studien GETUG und CHARTED können unterstützend für einen explorativen Vergleich zwischen Docetaxel und Apalutamid herangezogen werden.



Tabelle 4-175: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für *Hauptkategorien zur Verträglichkeit* aus RCT

Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>	
<b>Jegliche UE</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	0,45 [0,37; 0,54] <0,001
TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,48 [0,40; 0,58] <0,001
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	0,41 [0,30; 0,57] <0,001
TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,52 [0,40; 0,69] <0,001
<b>Schwerwiegende UE</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	0,10 [0,06; 0,17] <0,001
TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,23 [0,16; 0,35] <0,001
a: Patienten wurden in den STAMPEDE-Daten zum Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert. Sensitivitätsanalyse wird nur aufgeführt, wenn Ergebnis nicht identisch zur Hauptanalyse. ADT=Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, mHSPC=metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), n bzw. N=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE=unerwünschtes Ereignis, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (107)	

**Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz**

Eine Konsistenzprüfung konnte in beiden Fällen nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

**4.3.2.1.3.5.5 Ergebnisse der indirekten Vergleiche (Verträglichkeit)*****Homogenität der Ergebnisse***

Die Population der Studie STAMPEDE ist im Vergleich zu der der Studie TITAN etwas jünger und weniger morbid, vermutlich da ein Einschluss auch von einer Bewertung des Prüfarztes bzgl. der Eignung für eine belastenden Chemotherapie abhängig war. Zwischen den eingeschlossenen Studien kann dennoch unter Betrachtung der weiteren Basischarakteristika von einer

ausreichenden Homogenität ausgegangen werden. Die Studien weisen eine größtenteils ähnliche Altersstruktur und Verteilung der Krankheitsschwere der Studienteilnehmer auf.

Transformation der Kodierung der Unerwünschten Ereignisse:

Die Studie STAMPEDE verwendet für die Dokumentation der UE die CTCAE Version 3.0. (104). Damit basiert die Dokumentation der UE, im Vergleich zur Studie TITAN (Version 4.03), für die Studie STAMPEDE auf einer älteren Version der CTCAE Klassifizierung, woraus sich Implikationen für die Detailbetrachtung des Verträglichkeitsprofils auf SOC und PT Ebene ergeben könnten:

Während die Definition von UE gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit entlang der Schweregrade (milde, moderate, schwere, lebensbedrohliche oder mit dem Tod einhergehende UE) sowohl für die CTCAE Version 3.0 (STAMPEDE) als auch für die Version 4.03 (TITAN) identisch ist, folgt die CTCAE Version 3.0 auf Ebene der SOC nicht der Kodierung nach MedDRA, sondern der CTCAE Klassifizierung, die bis zum Mai 2009 regelhaft angewendet wurde. Dabei handelt es sich um die Aufnahme von UE auf Basis von Kategorien, welche grundlegend den SOC der MedDRA Klassifizierung der Version 4.03 ähneln.

Dadurch ergibt sich für einige unerwünschte Ereignisse (UE) eine zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE auf Ebene der SOC und PT unterschiedliche Zuordnung bzw. Beschreibung zu Nebenwirkungskategorien. Die Anwendung der Version 3.0 lässt sich dadurch erklären, dass der Rekrutierungsbeginn für die Studie STAMPEDE (Oktober 2005) vor dem Zeitpunkt der Anpassung der CTCAE Klassifizierung liegt, durch welche die Kodierung der UE nach MedDRA Systematik eingeführt wurde (Mai 2009).

Um einen Vergleich der UE auf Detailebene zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE gemäß MedDRA Klassifizierung zu ermöglichen, erfolgte eine Transformation der Verträglichkeitsdaten der Studie STAMPEDE gemäß den Richtlinien des National Cancer Instituts in Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe. Dazu wurde das Dokument „CTCAE v3.0 (MedDRA 10.0) to CTCAE v4.0 (MedDRA 12.1)“ von der Homepage des National Cancer Institute herangezogen (105). Mit diesem Dokument ist eine Kodierung der unerwünschten Ereignisse ohne Informationsverlust von Version 3.0 auf Version 4.0 möglich.

Ergänzend zu den Ereignissen, die bereits nach CTCAE Version 3.0 kategorisiert waren und in Version 4.0 übertragen werden konnten, bestanden Ereignisse, die von der STAMPEDE Studiengruppe auf der Ebene von SOC und PT noch keiner Kategorie der CTCAE Version 3.0 zugeordnet wurden. Diese Ereignisse wurden für die *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in enger Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe gesichtet und in MedDRA 12.1 überführt.

Dadurch konnte eine nahezu vollständige Überführung der Verträglichkeitsdaten für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* und *Schweren UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der Studie STAMPEDE in die aktuell gültige Systematisierungslogik nach CTCAE Version 4.0 gemäß

MedDRA sichergestellt werden. Für die darüber hinaus bestehenden Ereignisse mit einem *CTCAE-Grad*  $\leq 2$  wurde diese nachträgliche Zuordnung nicht vorgenommen.

Alle in der STAMPEDE Studie auftretenden UE werden in den Analysen zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit eingeschlossen. Es kann festgehalten werden, dass sich die Zuordnung zur MedDRA Kodierung lediglich auf die Detailebene der SOC und PT bezieht. Die oben beschriebene Transformation bzw. nachträgliche Zuordnung von dokumentierten Ereignissen ermöglicht einen aussagekräftigen Vergleich auf SOC und PT Ebene für die *SUE* und *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*.

Hinsichtlich des Vergleiches von Daten aus einer verblindeten (Studie TITAN) und unverblindeten Erhebung (Studie STAMPEDE) ist Folgendes anzumerken:

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine offene Studie, während die Datenerhebung in der Studie TITAN doppelblind erfolgt. Die Implikation einer fehlenden Verblindung könnten in einer geringeren Dokumentation von UE im Kontrollarm der STAMPEDE Studie im Vergleich zur TITAN Studie bestehen, z.B. wenn bekannte und vertraute Nebenwirkungen von ADT nicht mehr dokumentiert werden. Jedoch ist insbesondere für die Kategorien *SUE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* nicht davon auszugehen, dass UE mit einer derartigen Beeinträchtigung für den Patienten nicht identifiziert werden. Dies trifft insbesondere für die SOC „Störungen des Blut- und Lymphsystems“ in der Kategorie *SUE* zu. Alle auftretenden Ereignisse in dieser SOC stellen per Definition lebensbedrohliche oder potentiell lebensbedrohliche Ereignisse dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass in der Dokumentation derartiger Ereignisse kein Unterschied zwischen dem Docetaxel + ADT und ADT Arm besteht.

Des Weiteren kann die fehlende Placebo-kontrolle im ADT Arm der Studie STAMPEDE implizieren, dass fehlende Placebo Ereignisse im Kontrollarm die Vergleichbarkeit zur TITAN Studie verletzen. Jedoch können insbesondere die Endpunkte *SUE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* trotz fehlender Placebo-Kontrolle in der Studie STAMPEDE als robust eingestuft werden. Schwerwiegende UE sind in beiden Studien gemäß der ICH-Guideline E2 identisch definiert und beinhalten lebensbedrohliche, potentiell lebensbedrohliche oder solche UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen (87-89). Es ist nicht zu erwarten, dass Patienten unter Placebo diese Art von Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse entwickeln, die mit einer nicht nur subjektiv sondern objektiv wahrnehmbaren Symptomatik bzw. Laborbefunden verbunden sind. Somit kann der Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als robust eingestuft werden.

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN für Apalutamid und der Studie STAMPEDE sowie den Studien CHARTED und GETUG für Docetaxel ist limitiert durch unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zwischen den Docetaxel Studien, als auch zwischen Apalutamid und Docetaxel. Eine Therapie mit Docetaxel ist aufgrund ihrer festgelegten Verabreichung in Zyklen zeitlich begrenzt, wohingegen Apalutamid und ADT sowie auch ADT als Monotherapie bis zur Progression eine Dauertherapie darstellt. Ein potenziell verzerrender Effekt liegt insbesondere für die Verträglichkeitsendpunkte vor, da eingeschlossene Patienten unterschiedlich lange unter dem

jeweiligen Risiko standen, ein UE zu erleiden. Sowohl in der TITAN als auch in der STAMPEDE Studie wurden für die Verträglichkeits-Endpunkte die Treatment-emergent UE herangezogen, sodass alle Ereignisse in die Analysen einfließen, die bis zu 30 Tage nach Therapieende dokumentiert waren. Dies hatte für die Studie STAMPEDE zur Folge, dass im ADT-Arm stetig weitere Ereignisse auftreten konnten, während keine Ereignisse mehr im Arm Docetaxel und ADT gezählt wurden. In einer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Verträglichkeitsendpunkte der Studie STAMPEDE wurden deshalb statt der Treatment-emergent UE für den Behandlungsarm mit Docetaxel alle Ereignisse bis zum Start einer Folgetherapie gezählt. Sowohl für die Hauptanalyse als auch für die Sensitivitätsanalyse wurden adjustierte indirekte Vergleiche berechnet. Die Konsistenz der Ergebnisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalysen verdeutlichen die Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Die Vergleichbarkeit des indirekten Vergleichs ist durch die beschriebenen potentiellen methodischen Limitationen beeinflusst, jedoch kann insbesondere für die Endpunkte *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq$ 3)* von einer hohen Vergleichbarkeit und Aussagesicherheit ausgegangen werden. Der hohe Evidenzgrad und die Homogenität der eingeschlossenen Studien, die vergleichbaren Operationalisierungen der Endpunkte und die Ausprägung der Effektstärken sind weitere Merkmale, die eine hohe Aussagesicherheit untermauern.

### ***Ergebnisse zu den Effekten Jegliche UE***

In Tabelle 4-175 und Tabelle 4-176 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC für den Endpunkt *Jegliche UE* aufgeführt. Weitere für den Endpunkt *Jegliche UE* verfügbaren Daten der Studien GETUG und CHARTED können unterstützend für einen explorativen Vergleich zwischen Docetaxel und Apalutamid herangezogen werden.

#### *TITAN vs. STAMPEDE*

##### *Jegliche UE*

Für den Endpunkt *Jegliche UE* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen Vorteil für Apalutamid. Das HR beträgt 0,45 [0,37; 0,54] ( $p < 0,001$ ).

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,20 [0,14; 0,30];  $p < 0,001$ ), *Anämie* (HR 0,24 [0,15; 0,38];  $p < 0,001$ ), *Neutropenie* (HR 0,07 [0,02; 0,18];  $p < 0,001$ ), *Thrombozytopenie* (HR 0,24 [0,07; 0,80];  $p = 0,020$ ), *Gesamte SOC: Augenerkrankungen* (HR 0,19 [0,09; 0,39];  $p < 0,001$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (HR 0,18 [0,14; 0,24];  $p < 0,001$ ), *Abdominalschmerz* (HR 0,22 [0,09; 0,51];  $p < 0,001$ ), *Obstipation* (HR 0,21 [0,12; 0,34];  $p < 0,001$ ), *Diarrhö* (HR 0,13 [0,07; 0,23];  $p < 0,001$ ), *Dyspepsie* (HR 0,24 [0,09; 0,62];  $p = 0,003$ ), *Übelkeit* (HR 0,13 [0,07; 0,24];  $p < 0,001$ ), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 0,30 [0,23; 0,39];  $p < 0,001$ ), *Ermüdung* (HR 0,31 [0,22; 0,44];  $p < 0,001$ ), *Fieber* (HR 0,09 [0,03; 0,28];  $p < 0,001$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Immunsystems* (HR 0,25 [0,08; 0,78];  $p = 0,017$ ), *Gesamte SOC:*

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 0,32 [0,20; 0,49];  $p < 0,001$ ), *Infektion der unteren Atemwege* (HR 0,01 [0,00; 0,14];  $p = 0,001$ ), *Pneumonie* (HR 0,09 [0,01; 0,87];  $p = 0,038$ ), *Infektion der oberen Atemwege* (HR 0,41 [0,20; 0,84];  $p = 0,015$ ), *Virale Infektion der oberen Atemwege* (HR 0,05 [0,01; 0,43];  $p = 0,006$ ), *Gesamte SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* (HR 0,10 [0,01; 0,94];  $p = 0,044$ ), *Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (HR 0,43 [0,28; 0,68];  $p < 0,001$ ), *Appetit vermindert* (HR 0,43 [0,20; 0,93];  $p = 0,033$ ), *Hypokalzämie* (HR 0,21 [0,06; 0,75];  $p = 0,017$ ), *Hypokaliämie* (HR 0,06 [0,01; 0,60];  $p = 0,017$ ), *Myalgie* (HR 0,37 [0,15; 0,92];  $p = 0,032$ ), *Schmerz in einer Extremität* (HR 0,27 [0,09; 0,78];  $p = 0,016$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems* (HR 0,28 [0,19; 0,40];  $p < 0,001$ ), *Schwindelgefühl* (HR 0,20 [0,09; 0,46];  $p < 0,001$ ), *Geschmacksstörung* (HR 0,11 [0,01; 0,93];  $p = 0,042$ ), *Periphere Neuropathie* (HR 0,14 [0,02; 0,87];  $p = 0,035$ ), *Parästhesie* (HR 0,15 [0,02; 0,96];  $p = 0,045$ ), *Rückenmarkskompression* (HR 0,03 [0,00; 0,32];  $p = 0,003$ ), *Schlaflosigkeit* (HR 0,49 [0,26; 0,91];  $p = 0,025$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (HR 0,42 [0,27; 0,64];  $p < 0,001$ ), *Dyspnö* (HR 0,27 [0,11; 0,63];  $p = 0,003$ ) und *Gesamte SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (HR 0,44 [0,30; 0,64];  $p < 0,001$ ) einen Vorteil für Apalutamid.

Für die SOC/PT *Pruritus* (HR 13,53 [1,57; 116,85];  $p = 0,018$ ), *Gesamte SOC: Gefäßerkrankungen* (HR 1,37 [1,04; 1,80];  $p = 0,023$ ) und *Hitzewallung* (HR 1,58 [1,14; 2,19];  $p = 0,006$ ) ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

#### Jegliche UE - Sensitivitätsanalyse

Für den Endpunkt *Jegliche UE* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen Vorteil für Apalutamid. Das HR beträgt 0,48 [0,40; 0,58] ( $p < 0,001$ ).

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für die Endpunkte *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,36 [0,25; 0,51];  $p < 0,001$ ), *Anämie* (HR 0,39 [0,25; 0,59];  $p < 0,001$ ), *Neutropenie* (HR 0,15 [0,06; 0,36];  $p < 0,001$ ), *Thrombozytopenie* (HR 0,32 [0,11; 0,91];  $p = 0,033$ ), *Gesamte SOC: Augenerkrankungen* (HR 0,34 [0,18; 0,64];  $p < 0,001$ ), *Tränensekretion verstärkt* (HR 0,02 [0,00; 0,31];  $p = 0,006$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (HR 0,30 [0,23; 0,40];  $p < 0,001$ ), *Abdominalschmerz* (HR 0,33 [0,15; 0,73];  $p = 0,006$ ), *Obstipation* (HR 0,31 [0,19; 0,48];  $p < 0,001$ ), *Diarrhö* (HR 0,33 [0,19; 0,55];  $p < 0,001$ ), *Übelkeit* (HR 0,29 [0,17; 0,50];  $p < 0,001$ ), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 0,40 [0,31; 0,51];  $p < 0,001$ ), *Schüttelfrost* (HR 0,03 [0,00; 0,60];  $p = 0,022$ ), *Ermüdung* (HR 0,45 [0,33; 0,63];  $p < 0,001$ ), *Fieber* (HR 0,22 [0,09; 0,57];  $p = 0,002$ ), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 0,49 [0,35; 0,69];  $p < 0,001$ ), *Infektion der unteren Atemwege* (HR 0,06 [0,01; 0,66];  $p = 0,022$ ), *Infektion der oberen Atemwege* (HR 0,51 [0,28; 0,95];  $p = 0,034$ ), *Virale Infektion der oberen Atemwege* (HR 0,27 [0,08; 0,88];  $p = 0,030$ ), *Alaninaminotransferase erhöht* (HR 0,52 [0,27; 0,99];  $p = 0,047$ ), *Aspartataminotransferase erhöht* (HR 0,29 [0,12; 0,70];

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

p=0,006), *Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* (HR 0,68 [0,48; 0,96]; p=0,029), *Hypokaliämie* (HR 0,26 [0,07; 0,98]; p=0,046), *Hyponatriämie* (HR 0,08 [0,01; 0,57]; p=0,011), *Myalgie* (HR 0,33 [0,14; 0,77]; p=0,011), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems* (HR 0,36 [0,26; 0,49]; p<0,001), *Schwindelgefühl* (HR 0,34 [0,17; 0,68]; p=0,002), *Hypoästhesie* (HR 0,08 [0,02; 0,40]; p=0,002), *Periphere Neuropathie* (HR 0,16 [0,03; 0,88]; p=0,035), *Parästhesie* (HR 0,18 [0,04; 0,80]; p=0,024), *Rückenmarkskompression* (HR 0,06 [0,01; 0,38]; p=0,003), *Schlaflosigkeit* (HR 0,52 [0,29; 0,95]; p=0,032), *Harnretention* (HR 0,26 [0,08; 0,80]; p=0,019), *Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (HR 0,52 [0,36; 0,75]; p<0,001), *Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung* (HR 0,12 [0,01; 0,92]; p=0,042), *Dyspnö* (HR 0,38 [0,17; 0,85]; p=0,018), *Gesamte SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (HR 0,57 [0,41; 0,79]; p<0,001) und *Alopezie* (HR 0,08 [0,01; 0,50]; p=0,008) einen Vorteil für Apalutamid.

Für die SOC/PT *Pruritus* (HR 3,24 [1,32; 7,95]; p=0,010), *Gesamte SOC: Gefäßerkrankungen* (HR 1,33 [1,03; 1,71]; p=0,030) und *Hitzewallung* (HR 1,51 [1,10; 2,07]; p=0,010) ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich in dieser Sensitivitätsanalyse keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-176: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für *Jegliche UE, SOC/PT* aus RCT

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>		
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	TITAN vs. STAMPEDE	0,20 [0,14; 0,30] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,36 [0,25; 0,51] <0,001
Anämie	TITAN vs. STAMPEDE	0,24 [0,15; 0,38] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,39 [0,25; 0,59] <0,001
Leukozytose	TITAN vs. STAMPEDE	0,22 [0,01; 6,05] 0,373
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,29 [0,02; 5,33] 0,406
Leukopenie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,34 [0,03; 3,99] 0,388
Neutropenie	TITAN vs. STAMPEDE	0,07 [0,02; 0,18] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,15 [0,06; 0,36] <0,001
Thrombozytopenie	TITAN vs. STAMPEDE	0,24 [0,07; 0,80] 0,020
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,32 [0,11; 0,91] 0,033
<b>Jegliche UE, SOC: Herzerkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Herzerkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,53 [0,25; 1,12] 0,097
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,79 [0,43; 1,46] 0,454
Angina pectoris	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	2,17 [0,47; 10,01] 0,322
Vorhofflimmern	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,42 [0,02; 8,91] 0,580
<b>Jegliche UE, SOC: Endokrine Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Endokrine Erkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,42 [0,21; 9,78] 0,724
Hypothyreose	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	5,64 [0,39; 81,54] 0,204
<b>Jegliche UE, SOC: Augenerkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Augenerkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,19 [0,09; 0,39] <0,001



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,34 [0,18; 0,64] <0,001
Katarakt	TITAN vs. STAMPEDE	1,34 [0,12; 15,35] 0,814
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,55 [0,14; 2,12] 0,384
Tränensekretion verstärkt	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,02 [0,00; 0,31] 0,006
Sehen verschwommen	TITAN vs. STAMPEDE	0,24 [0,04; 1,67] 0,150
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,38 [0,06; 2,40] 0,301
Sehverschlechterung	TITAN vs. STAMPEDE	0,05 [0,00; 1,26] 0,069
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,26 [0,02; 4,07] 0,338
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	TITAN vs. STAMPEDE	0,18 [0,14; 0,24] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,30 [0,23; 0,40] <0,001
Bauch aufgetrieben	TITAN vs. STAMPEDE	0,12 [0,01; 1,30] 0,081
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,47 [0,07; 3,22] 0,438
Abdominalschmerz	TITAN vs. STAMPEDE	0,22 [0,09; 0,51] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,33 [0,15; 0,73] 0,006
Obstipation	TITAN vs. STAMPEDE	0,21 [0,12; 0,34] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,31 [0,19; 0,48] <0,001
Diarrhö	TITAN vs. STAMPEDE	0,13 [0,07; 0,23] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,33 [0,19; 0,55] <0,001
Mundtrockenheit	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,14 [0,01; 2,08] 0,153
Dyspepsie	TITAN vs. STAMPEDE	0,24 [0,09; 0,62] 0,003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,60 [0,24; 1,51] 0,282
Dysphagie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,96 [0,11; 35,61] 0,650
Flatulenz	TITAN vs. STAMPEDE	1,41 [0,32; 6,26] 0,649
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	2,01 [0,47; 8,53] 0,343
Gastritis	TITAN vs. STAMPEDE	0,26 [0,01; 5,44] 0,386
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,28 [0,01; 6,08] 0,420
Hämorrhoiden	TITAN vs. STAMPEDE	0,49 [0,02; 9,72] 0,639
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,22 [0,03; 1,55] 0,128
Leistenbruch	TITAN vs. STAMPEDE	1,24 [0,08; 18,47] 0,877
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,72 [0,07; 7,39] 0,782
Übelkeit	TITAN vs. STAMPEDE	0,13 [0,07; 0,24] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,29 [0,17; 0,50] <0,001
<b>Jegliche UE, SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	TITAN vs. STAMPEDE	0,30 [0,23; 0,39] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,40 [0,31; 0,51] <0,001
Schüttelfrost	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,03 [0,00; 0,60] 0,022
Ermüdung	TITAN vs. STAMPEDE	0,31 [0,22; 0,44] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,45 [0,33; 0,63] <0,001
Oedem	TITAN vs. STAMPEDE	1,16 [0,11; 11,78] 0,899
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,14 [0,12; 11,21] 0,912
Fieber	TITAN vs. STAMPEDE	0,09 [0,03; 0,28] <0,001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,22 [0,09; 0,57] 0,002
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Immunsystems	TITAN vs. STAMPEDE	0,25 [0,08; 0,78] 0,017
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,42 [0,14; 1,21] 0,107
Überempfindlichkeit	TITAN vs. STAMPEDE	0,46 [0,08; 2,81] 0,404
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,77 [0,13; 4,47] 0,767
<b>Jegliche UE, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,32 [0,20; 0,49] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,49 [0,35; 0,69] <0,001
Ohreninfektion	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,08 [0,00; 2,10] 0,128
Infektion der unteren Atemwege	TITAN vs. STAMPEDE	0,01 [0,00; 0,14] 0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,06 [0,01; 0,66] 0,022
Oraler Herpes	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,24 [0,01; 9,77] 0,450
Pneumonie	TITAN vs. STAMPEDE	0,09 [0,01; 0,87] 0,038
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,26 [0,07; 1,06] 0,060
Sinusitis	TITAN vs. STAMPEDE	1,95 [0,37; 10,22] 0,428
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	3,38 [0,73; 15,70] 0,121
Infektion der oberen Atemwege	TITAN vs. STAMPEDE	0,41 [0,20; 0,84] 0,015
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,51 [0,28; 0,95] 0,034
Harnwegsinfektion	TITAN vs. STAMPEDE	2,46 [0,47; 12,79] 0,285
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,40 [0,60; 3,27] 0,430

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SOC/PT</b>	<b>Studien</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Virale Infektion der oberen Atemwege	TITAN vs. STAMPEDE	0,05 [0,01; 0,43] 0,006
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,27 [0,08; 0,88] 0,030
<b>Jegliche UE, SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Gesamte SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	TITAN vs. STAMPEDE	0,10 [0,01; 0,94] 0,044
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,48 [0,17; 1,34] 0,163
Kontusion	TITAN vs. STAMPEDE	0,03 [0,00; 2,96] 0,134
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,28 [0,01; 5,26] 0,392
Sturz	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,54 [0,07; 4,08] 0,549
Muskelzerrung	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,10 [0,00; 3,38] 0,202
<b>Jegliche UE, SOC: Untersuchungen</b>		
Gesamte SOC: Untersuchungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,80 [0,52; 1,24] 0,324
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,74 [0,53; 1,04] 0,084
Alaninaminotransferase erhöht	TITAN vs. STAMPEDE	0,52 [0,24; 1,13] 0,100
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,52 [0,27; 0,99] 0,047
Aspartataminotransferase erhöht	TITAN vs. STAMPEDE	0,65 [0,16; 2,61] 0,543
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,29 [0,12; 0,70] 0,006
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	TITAN vs. STAMPEDE	1,00 [0,39; 2,54] 1,000
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,74 [0,35; 1,58] 0,442
Kreatinin im Blut erhöht	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,10 [0,01; 1,38] 0,085
C-reaktives Protein erhöht	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,60 [0,03; 12,18] 0,742
Gewicht erniedrigt	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,04 [0,23; 4,80] 0,956

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
Gewicht erhöht	TITAN vs. STAMPEDE	1,57 [0,35; 7,14] 0,559
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,66 [0,32; 1,38] 0,274
<b>Jegliche UE, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,43 [0,28; 0,68] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,68 [0,48; 0,96] 0,029
Appetit vermindert	TITAN vs. STAMPEDE	0,43 [0,20; 0,93] 0,033
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,57 [0,30; 1,09] 0,091
Hyperkalzämie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	3,16 [0,47; 21,23] 0,236
Hypercholesterinämie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	2,91 [0,51; 16,64] 0,230
Hyperkaliämie	TITAN vs. STAMPEDE	0,61 [0,04; 10,36] 0,734
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,47 [0,15; 1,48] 0,199
Hypernatriämie	TITAN vs. STAMPEDE	0,21 [0,02; 2,91] 0,247
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,47 [0,07; 3,13] 0,434
Hypertriglyzeridämie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,30 [0,07; 23,49] 0,861
Hypokalzämie	TITAN vs. STAMPEDE	0,21 [0,06; 0,75] 0,017
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,35 [0,11; 1,13] 0,079
Hypokaliämie	TITAN vs. STAMPEDE	0,06 [0,01; 0,60] 0,017
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,26 [0,07; 0,98] 0,046
Hyponatriämie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,08 [0,01; 0,57] 0,011
Adipositas	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,44 [0,04; 51,64] 0,841
<b>Jegliche UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SOC/PT</b>	<b>Studien</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Gesamte SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	1,00 [0,77; 1,30] 1,000
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,84 [0,67; 1,05] 0,119
Arthralgie	TITAN vs. STAMPEDE	1,56 [0,95; 2,56] 0,076
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,91 [0,63; 1,32] 0,620
Arthritis	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,97 [0,07; 13,59] 0,981
Rückenschmerzen	TITAN vs. STAMPEDE	1,00 [0,54; 1,84] 1,000
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,72 [0,47; 1,09] 0,120
Knochenschmerzen	TITAN vs. STAMPEDE	0,82 [0,49; 1,38] 0,457
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,67 [0,42; 1,08] 0,101
Leistenschmerzen	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	3,86 [0,93; 16,06] 0,063
Gelenksteife	TITAN vs. STAMPEDE	0,22 [0,01; 5,59] 0,357
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,14 [0,01; 1,48] 0,101
Muskelspasmen	TITAN vs. STAMPEDE	0,65 [0,08; 5,41] 0,693
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,73 [0,28; 10,57] 0,551
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	TITAN vs. STAMPEDE	1,59 [0,32; 7,82] 0,570
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,87 [0,39; 1,93] 0,733
Myalgie	TITAN vs. STAMPEDE	0,37 [0,15; 0,92] 0,032
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,33 [0,14; 0,77] 0,011
Nackenschmerzen	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,35 [0,09; 1,31] 0,118
Osteopenie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,18 [0,01; 4,80] 0,310
Osteoporose	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,62 [0,03; 12,17] 0,753

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
Schmerz in einer Extremität	TITAN vs. STAMPEDE	0,27 [0,09; 0,78] 0,016
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,63 [0,31; 1,28] 0,202
<b>Jegliche UE, SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Gesamte SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,20 [0,40; 3,66] 0,746
Adenokarzinom des Kolons	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	8,17 [0,36; 186,95] 0,188
Basalzellkarzinom	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,46 [0,02; 11,35] 0,637
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems	TITAN vs. STAMPEDE	0,28 [0,19; 0,40] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,36 [0,26; 0,49] <0,001
Kognitive Störung	TITAN vs. STAMPEDE	1,27 [0,08; 20,43] 0,865
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,83 [0,17; 19,65] 0,618
Schwindelgefühl	TITAN vs. STAMPEDE	0,20 [0,09; 0,46] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,34 [0,17; 0,68] 0,002
Geschmacksstörung	TITAN vs. STAMPEDE	0,11 [0,01; 0,93] 0,042
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,26 [0,05; 1,44] 0,123
Kopfschmerz	TITAN vs. STAMPEDE	0,76 [0,39; 1,49] 0,426
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,89 [0,49; 1,64] 0,716
Hypoästhesie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,08 [0,02; 0,40] 0,002
Ischämischer Schlaganfall	TITAN vs. STAMPEDE	0,39 [0,01; 19,39] 0,635
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,84 [0,02; 31,81] 0,926
Neuralgie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,11 [0,00; 3,78] 0,224

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SOC/PT</b>	<b>Studien</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Periphere Neuropathie	TITAN vs. STAMPEDE	0,14 [0,02; 0,87] 0,035
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,16 [0,03; 0,88] 0,035
Parästhesie	TITAN vs. STAMPEDE	0,15 [0,02; 0,96] 0,045
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,18 [0,04; 0,80] 0,024
Periphere sensorische Neuropathie	TITAN vs. STAMPEDE	0,24 [0,02; 3,49] 0,298
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,20 [0,02; 2,24] 0,191
Ischialgie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,30 [0,05; 1,80] 0,188
Krampfanfall	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,16 [0,03; 41,70] 0,934
Rückenmarkskompression	TITAN vs. STAMPEDE	0,03 [0,00; 0,32] 0,003
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,06 [0,01; 0,38] 0,003
<b>Jegliche UE, SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Psychiatrische Erkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,80 [0,50; 1,30] 0,370
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,86 [0,55; 1,35] 0,519
Angst	TITAN vs. STAMPEDE	1,75 [0,44; 6,97] 0,429
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,38 [0,43; 4,48] 0,591
Depressive Verstimmung	TITAN vs. STAMPEDE	2,64 [0,20; 34,19] 0,458
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,80 [0,17; 19,50] 0,630
Depression	TITAN vs. STAMPEDE	0,54 [0,14; 2,04] 0,361
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,47 [0,15; 1,48] 0,198
Schlaflosigkeit	TITAN vs. STAMPEDE	0,49 [0,26; 0,91] 0,025
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,52 [0,29; 0,95] 0,032



---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SOC/PT</b>	<b>Studien</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SOC/PT</b>	<b>Studien</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Gesamte SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	TITAN vs. STAMPEDE	1,15 [0,79; 1,66] 0,466
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,83 [0,61; 1,14] 0,250
Akute Nierenschädigung	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	2,51 [0,17; 36,80] 0,502
Chronische Nierenerkrankung	TITAN vs. STAMPEDE	0,35 [0,03; 3,81] 0,388
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,24 [0,02; 2,36] 0,219
Dysurie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,76 [0,12; 4,85] 0,772
Hämaturie	TITAN vs. STAMPEDE	3,00 [0,33; 27,30] 0,330
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,37 [0,54; 3,46] 0,510
Harndrang	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,49 [0,12; 1,92] 0,306
Pollakisurie	TITAN vs. STAMPEDE	1,15 [0,57; 2,33] 0,697
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,80 [0,41; 1,57] 0,518
Harninkontinenz	TITAN vs. STAMPEDE	0,38 [0,03; 5,09] 0,465
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,64 [0,12; 3,35] 0,600
Harnretention	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,26 [0,08; 0,80] 0,019
Harnwegsobstruktion	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,50 [0,06; 4,46] 0,533
Harnfluss vermindert	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,31 [0,03; 3,05] 0,318
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	TITAN vs. STAMPEDE	1,42 [0,87; 2,30] 0,157
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,18 [0,75; 1,86] 0,479
Erektionsstörung	TITAN vs. STAMPEDE	1,53 [0,58; 4,01] 0,386
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,24 [0,48; 3,20] 0,656

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
Gynäkomastie	TITAN vs. STAMPEDE	7,16 [0,79; 64,97] 0,080
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,70 [0,53; 5,50] 0,376
Beckenschmerz	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,70 [0,11; 4,58] 0,712
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	TITAN vs. STAMPEDE	0,42 [0,27; 0,64] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,52 [0,36; 0,75] <0,001
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,12 [0,01; 0,92] 0,042
Husten	TITAN vs. STAMPEDE	0,52 [0,26; 1,06] 0,073
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,55 [0,30; 1,00] 0,051
Dyspnö	TITAN vs. STAMPEDE	0,27 [0,11; 0,63] 0,003
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,38 [0,17; 0,85] 0,018
Pleurerguss	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,30 [0,01; 8,32] 0,479
Lungenembolie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,86 [0,05; 15,19] 0,920
Allergische Rhinitis	TITAN vs. STAMPEDE	0,52 [0,09; 2,88] 0,455
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,64 [0,13; 3,17] 0,584
<b>Jegliche UE, SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	TITAN vs. STAMPEDE	0,44 [0,30; 0,64] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,57 [0,41; 0,79] <0,001
Alopezie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,08 [0,01; 0,50] 0,008
Dermatitis	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,96 [0,06; 16,78] 0,980
Trockene Haut	TITAN vs. STAMPEDE	0,45 [0,15; 1,32] 0,147

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,89 [0,33; 2,35] 0,807
Pruritus	TITAN vs. STAMPEDE	13,53 [1,57; 116,85] 0,018
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	3,24 [1,32; 7,95] 0,010
Ausschlag makulo-papulös	TITAN vs. STAMPEDE	1,80 [0,58; 5,56] 0,307
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	2,16 [0,75; 6,26] 0,154
<b>Jegliche UE, SOC: Gefäßerkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Gefäßerkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	1,37 [1,04; 1,80] 0,023
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,33 [1,03; 1,71] 0,030
Tiefe Venenthrombose	TITAN vs. STAMPEDE	0,01 [0,00; 1,59] 0,076
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,10 [0,00; 3,37] 0,201
Hitzewallung	TITAN vs. STAMPEDE	1,58 [1,14; 2,19] 0,006
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,51 [1,10; 2,07] 0,010
Hypertonie	TITAN vs. STAMPEDE	2,41 [0,52; 11,30] 0,264
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,02 [0,56; 1,85] 0,952
Hypotonie	TITAN vs. STAMPEDE	0,38 [0,05; 3,00] 0,361
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,80 [0,15; 4,33] 0,800
<p>a: Patienten wurden in den STAMPEDE-Daten zum Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert.  ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, mHSPC=metastasierendes  hormonsensitives Prostatakarzinom, n bzw. N=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht,  zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie  Quelle: (107)</p>		

**Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz**

Eine Konsistenzprüfung konnte in beiden Fällen nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

### 4.3.2.1.3.5.6 Ergebnisse der indirekten Vergleiche - Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

#### Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC

##### *Ergebnisse zu den Effekten*

In Tabelle 4-175 und Tabelle 4-177 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* aufgeführt. Weitere für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* verfügbaren Daten der Studien GETUG und CHAARTED können unterstützend für einen explorativen Vergleich zwischen Docetaxel und Apalutamid herangezogen werden.

##### *TITAN vs. STAMPEDE*

##### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen Vorteil für Apalutamid. Das HR beträgt 0,41 [0,30; 0,57] ( $p < 0,001$ ).

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,02 [0,00; 0,05];  $p < 0,001$ ), *Neutropenie* (HR 0,04 [0,00; 0,70];  $p = 0,028$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (HR 0,18 [0,04; 0,87];  $p = 0,033$ ), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 0,10 [0,02; 0,37];  $p < 0,001$ ) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,02 [0,00; 0,24];  $p = 0,003$ ) einen Vorteil für Apalutamid.

Für keine der SOC/PT ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen statistisch signifikanten Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

##### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) - Sensitivitätsanalyse*

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE bei einer Zensierung in den STAMPEDE-Daten zum Zeitpunkt der Folgetherapie einen Vorteil für Apalutamid. Das HR beträgt 0,52 [0,40; 0,69] ( $p < 0,001$ ).

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für die Endpunkte *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,03 [0,01; 0,08];  $p < 0,001$ ), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 0,24 [0,09; 0,64];  $p = 0,004$ ), *Rückenschmerzen* (HR 0,12 [0,02; 0,73];  $p = 0,021$ ) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,04 [0,01; 0,35];  $p = 0,003$ ) einen Vorteil für Apalutamid.

Für keine der SOC/PT ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen statistisch signifikanten Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-177: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*,  
*SOC/PT* aus RCT

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>		
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	TITAN vs. STAMPEDE	0,02 [0,00; 0,05] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,03 [0,01; 0,08] <0,001
Anämie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,47 [0,07; 3,13] 0,439
Neutropenie	TITAN vs. STAMPEDE	0,04 [0,00; 0,70] 0,028
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,11 [0,01; 1,33] 0,082
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Herzerkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Herzerkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,39 [0,11; 1,40] 0,149
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,99 [0,36; 2,70] 0,977
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Augenerkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Augenerkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,37 [0,05; 2,66] 0,326
Katarakt	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,85 [0,06; 11,42] 0,900
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	TITAN vs. STAMPEDE	0,18 [0,04; 0,87] 0,033
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,59 [0,18; 1,92] 0,382
Diarrhö	TITAN vs. STAMPEDE	0,04 [0,00; 1,33] 0,072
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	TITAN vs. STAMPEDE	0,39 [0,11; 1,37] 0,142
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,49 [0,19; 1,23] 0,128
Ermüdung	TITAN vs. STAMPEDE	1,29 [0,18; 9,02] 0,798
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,51 [0,36; 6,27] 0,574
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SOC/PT</b>	<b>Studien</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,10 [0,02; 0,37] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,24 [0,09; 0,64] 0,004
Pneumonie	TITAN vs. STAMPEDE	0,31 [0,02; 4,00] 0,370
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,77 [0,13; 4,66] 0,778
Harnwegsinfektion	TITAN vs. STAMPEDE	0,91 [0,04; 19,56] 0,953
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,90 [0,04; 19,73] 0,948
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Gesamte SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,43 [0,05; 3,64] 0,438
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Untersuchungen</b>		
Gesamte SOC: Untersuchungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,48 [0,14; 1,61] 0,234
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,47 [0,16; 1,37] 0,165
Alaninaminotransferase erhöht	TITAN vs. STAMPEDE	0,21 [0,02; 2,35] 0,208
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,33 [0,03; 3,21] 0,342
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	TITAN vs. STAMPEDE	0,27 [0,03; 2,42] 0,241
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,21 [0,03; 1,65] 0,139
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,65 [0,10; 4,22] 0,651
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,66 [0,22; 2,01] 0,467
Hyperkaliämie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,25 [0,01; 5,73] 0,388
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Skelettmuskulatur-,	TITAN vs. STAMPEDE	1,97 [0,53; 7,25] 0,309

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,77 [0,37; 1,60] 0,486
Arthralgie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,27 [0,09; 18,91] 0,863
Rückenschmerzen	TITAN vs. STAMPEDE	0,33 [0,02; 5,91] 0,448
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,12 [0,02; 0,73] 0,021
Knochenschmerzen	TITAN vs. STAMPEDE	5,00 [0,56; 44,62] 0,150
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,51 [0,40; 5,65] 0,539
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Gesamte SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,66 [0,14; 3,04] 0,598
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems	TITAN vs. STAMPEDE	0,36 [0,11; 1,22] 0,101
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,55 [0,20; 1,50] 0,243
Rückenmarkskompression	TITAN vs. STAMPEDE	0,02 [0,00; 0,24] 0,003
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,04 [0,01; 0,35] 0,003
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Psychiatrische Erkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	1,02 [0,06; 15,93] 0,990
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	2,52 [0,34; 18,93] 0,368
Schlaflosigkeit	TITAN vs. STAMPEDE	0,45 [0,01; 22,43] 0,688
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	2,30 [0,07; 77,43] 0,642
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,09 [0,38; 3,15] 0,871
Hämaturie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,72 [0,18; 16,32] 0,637

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
Harnretention	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,35 [0,05; 2,76] 0,321
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	TITAN vs. STAMPEDE	0,24 [0,03; 1,74] 0,156
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,49 [0,13; 1,88] 0,300
Dyspnö	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,14 [0,01; 2,06] 0,153
Lungenembolie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,30 [0,07; 26,00] 0,862
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	4,49 [0,23; 87,04] 0,320
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3), SOC: Gefäßerkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Gefäßerkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,70 [0,22; 2,24] 0,548
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,29 [0,55; 3,02] 0,557
Hypertonie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,27 [0,12; 12,97] 0,839
a: Patienten wurden in den STAMPEDE-Daten zum Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert. ADT=Androgendeprivationstherapie, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, mHSPC=metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom, n bzw. N=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie		

### Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Eine Konsistenzprüfung konnte in beiden Fällen nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

#### 4.3.2.1.3.5.7 Ergebnisse der indirekten Vergleiche - Schwerwiegende UE

#### Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC

##### *Ergebnisse zu den Effekten*

In Tabelle 4-175 und Tabelle 4-178 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* aufgeführt. Weitere für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* verfügbaren Daten der Studien GETUG und

CHAARTED können unterstützend für einen explorativen Vergleich zwischen Docetaxel und Apalutamid herangezogen werden.

### *TITAN vs. STAMPEDE*

#### Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen Vorteil für Apalutamid. Das HR beträgt 0,10 [0,06; 0,17] ( $p < 0,001$ ).

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,005 [0,0005; 0,051];  $p < 0,001$ ), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 0,04 [0,00; 0,36];  $p = 0,005$ ), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 0,04 [0,01; 0,28];  $p = 0,001$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems* (HR 0,24 [0,06; 0,93];  $p = 0,038$ ) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,03 [0,00; 0,37];  $p = 0,007$ ), einen Vorteil für Apalutamid.

Für keine der SOC/PT ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen statistisch signifikanten Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

#### Schwerwiegende UE - Sensitivitätsanalyse

Für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE bei einer Zensierung in den STAMPEDE-Daten zum Zeitpunkt der Folgetherapie einen Vorteil für Apalutamid. Das HR beträgt 0,23 [0,16; 0,35] ( $p < 0,001$ ).

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für die Endpunkte *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,005 [0,0005; 0,051];  $p < 0,001$ ), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 0,09 [0,02; 0,49];  $p = 0,005$ ), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 0,25 [0,08; 0,72];  $p = 0,010$ ), *Gesamte SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* (HR 0,13 [0,02; 0,65];  $p = 0,014$ ) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,06 [0,01; 0,62];  $p = 0,019$ ) einen Vorteil für Apalutamid.

Für keine der SOC/PT ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE bei einer Zensierung in den STAMPEDE-Daten zum Zeitpunkt der Folgetherapie einen statistisch signifikanten Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich in dieser Sensitivitätsanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-178: Ergebnisse der indirekten Vergleiche für *Schwerwiegende UE, SOC/PT* aus RCT

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>		
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	TITAN vs. STAMPEDE	0,005 [0,0005; 0,051] <0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,01 [0,00; 0,06] <0,001
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Herzerkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Herzerkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,31 [0,09; 1,04] 0,057
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,83 [0,30; 2,29] 0,715
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	TITAN vs. STAMPEDE	0,36 [0,03; 3,85] 0,396
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,96 [0,19; 4,93] 0,963
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	TITAN vs. STAMPEDE	0,04 [0,00; 0,36] 0,005
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,09 [0,02; 0,49] 0,005
Fieber	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,12 [0,00; 2,79] 0,184
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,04 [0,01; 0,28] 0,001
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,25 [0,08; 0,72] 0,010
Pneumonie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,86 [0,13; 5,73] 0,880
Harnwegsinfektion	TITAN vs. STAMPEDE	0,11 [0,00; 13,81] 0,366
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
	TITAN vs. STAMPEDE	0,24 [0,01; 5,12] 0,361

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SOC/PT</b>	<b>Studien</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Gesamte SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,51 [0,06; 4,51] 0,549
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Gesamte SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,08 [0,01; 1,07] 0,057
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,29 [0,04; 1,83] 0,186
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Gesamte SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	TITAN vs. STAMPEDE	0,20 [0,02; 1,66] 0,137
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,13 [0,02; 0,65] 0,014
Rückenschmerzen	TITAN vs. STAMPEDE	0,13 [0,01; 3,21] 0,212
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,09 [0,01; 1,03] 0,053
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Gesamte SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	2,52 [0,40; 15,91] 0,324
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems	TITAN vs. STAMPEDE	0,24 [0,06; 0,93] 0,038
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,48 [0,14; 1,58] 0,226
Rückenmarkskompression	TITAN vs. STAMPEDE	0,03 [0,00; 0,37] 0,007
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,06 [0,01; 0,62] 0,019
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,49 [0,10; 2,45] 0,382
Hämaturie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	1,04 [0,05; 22,86] 0,981
Harnretention	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,12 [0,01; 1,79] 0,124

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC/PT	Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Schwerwiegende UE, SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Gesamte SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	TITAN vs. STAMPEDE	0,13 [0,01; 1,51] 0,104
	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,44 [0,08; 2,26] 0,323
Lungenembolie	TITAN vs. STAMPEDE – Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	0,81 [0,02; 32,67] 0,913
<p>a: Patienten wurden in den STAMPEDE-Daten zum Zeitpunkt der Folgetherapie zensiert. Sensitivitätsanalyse wird nur aufgeführt, wenn Ergebnis nicht identisch zur Hauptanalyse.</p> <p>ADT=Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, mHSPC=metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), n bzw. N=Anzahl, NA=nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, UE=unerwünschtes Ereignis, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: (107)</p>		

### Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Eine Konsistenzprüfung konnte in beiden Fällen nicht durchgeführt werden, da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vorliegen.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.5.8 Ergebnisse der indirekten Vergleiche - UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Nicht zutreffend, da hier keine auswertbaren Daten aus der STAMPEDE Studie vorlagen.

#### 4.3.2.1.3.6 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

#### 4.3.2.1.3.6.1 Subgruppenauswertung Mortalität übergeordnet – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-179: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Mortalität und die Endpunkte *Gesamtüberleben* und *Progressionsfreies Überleben* aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppe	Gesamtüberleben <sup>a</sup>	Progressionsfreies Überleben <sup>a</sup>
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>		
Alter	0,481	0,054
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,558	0,191
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	<b>0,039</b>	<b>0,012</b>
Gleason Score bei Diagnose	0,261	0,876
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,406	0,220
a: Interaktions p-Wert bezogen auf den indirekten Vergleich (Studien TITAN und STAMPEDE) mittels Cochran Q mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA = Prostatakrebs-spezifisches Antigen, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (107)		

#### 4.3.2.1.3.6.2 Subgruppenauswertung Mortalität detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen – indirekte Vergleiche aus RCT

Es werden für die auf Individualdaten ausgewerteten Studien TITAN und STAMPEDE bei signifikantem Interaktions-p-Wert bezogen auf den indirekten Vergleich mittels Cochran Q detaillierte Subgruppenauswertungen auf Einzelstudienenebene und als adjustierter indirekter Vergleich dargestellt. Ergänzend werden für die Endpunkte zur Mortalität – *Gesamtüberleben (OS)* und *progressionsfreies Überleben* – Subgruppenanalysen zur Klassifikation in *Low-Volume Disease* und *High-Volume Disease* auf Einzelstudienenebene und als adjustierter indirekter Vergleich dargestellt.

#### Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-180: Ergebnisse für *Gesamtüberleben* als Subgruppenauswertung *Nur Knochenmetastasen zur Baseline* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>				
<b>Nein</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	55/236 (23,3%)	NA	0,91 [0,63; 1,31]
	Placebo + ADT	64/258 (24,8%)	NA	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI] <sup>a</sup>
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	19/55 (34,5%)	110,1	0,67 [0,39; 1,15]
	ADT	41/90 (45,6%)	97,1	
<b>Ja</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	28/289 (9,7%)	NA	0,48 [0,30; 0,77]
	Placebo + ADT	53/269 (19,7%)	NA	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	206/307 (67,1%)	51,8	0,84 [0,71; 0,99]
	ADT	453/634 (71,5%)	41,0	
<p>a: Unterschiede entstehen aufgrund von Rundungsfehlern. Diese sind marginal und haben keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis.  ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), HR = Hazard Ratio, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), KI = Konfidenzintervall, n bzw. N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie.  Quelle: (107)</p>				

Tabelle 4-181: Subgruppenauswertung *Low-Volume Disease* oder *High-Volume Disease* für *Gesamtüberleben* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>				
<b>Low-Volume Disease</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	14/200 (7,05)	NA	0,67 [0,34; 1,34]
	Placebo + ADT	20/192 (10,4%)	NA	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	51/124 (41,1%)	93,2	0,76 [0,55; 1,06]
	ADT	115/238 (48,3%)	76,7	
GETUG	Docetaxel + ADT	k. A.	NA	1,02 [0,67; 1,55]
	ADT	k. A.	83,4	
CHAARTED	Docetaxel + ADT	51/134 (38,1%)	63,5	1,04 [0,70; 1,55]
	ADT	49/143 (34,3%)	NA	
<b>Sensitivitätsanalysen</b>				
GETUG + CHAARTED + STAMPEDE	Docetaxel + ADT	NA	NA	0,90 [0,73; 1,12]
	ADT	NA	NA	
<b>High-Volume Disease</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	69/325 (21,2%)	NA	0,68 [0,5; 0,92]
	Placebo + ADT	97/335 (29,0%)	NA	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	106/148 (71,6%)	40,0	0,82 [0,65; 1,02]
	ADT	254/320 (79,4%)	35,2	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
GETUG	Docetaxel + ADT	k. A.	39,8	0,78 [0,56; 1,09]
	ADT	k. A.	35,1	
CHAARTED	Docetaxel + ADT	137/263 (52,1%)	51,2	0,63 [0,50; 0,79]
	ADT	162/250 (64,8%)	34,4	
<b>Sensitivitätsanalysen</b>				
GETUG + CHAARTED + STAMPEDE	Docetaxel + ADT	NA	NA	0,73 [0,63; 0,84]
	ADT	NA	NA	
ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), HR = Hazard Ratio, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall, n bzw. N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: (107)				

Tabelle 4-182: Ergebnisse der indirekten Vergleiche als Subgruppenauswertung *Nur Knochenmetastasen zur Baseline* für *Gesamtüberleben (OS)* aus RCT

Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC</b>	
<b>Nein</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	1,36 [0,71; 2,61] 0,358
<b>Ja</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	0,57 [0,35; 0,94] 0,028
HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: (107)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-183: Ergebnisse der indirekten Vergleiche als Subgruppenauswertung *Low-Volume Disease* oder *High-Volume Disease* für *Gesamtüberleben (OS)* aus RCT

Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC</b>	
<b>Low-Volume Disease</b>	
TITAN vs. (GETUG + CHAARTED + STAMPEDE)	0,74 [0,36; 1,52] 0,417
<b>High-Volume Disease</b>	
TITAN vs. (GETUG + CHAARTED + STAMPEDE)	0,93 [0,66; 1,30] 0,674
HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: (107)	

#### TITAN vs. STAMPEDE

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE in der Subgruppenkategorie *Nur Knochenmetastasen zur Baseline - Nein* keinen signifikanten Unterschied. In der Subgruppenkategorie *Nur Knochenmetastasen zur Baseline - Ja* liegt ein Vorteil für Apalutamid vor. Das HR beträgt 0,57 [0,35; 0,94] (p-Wert = 0,028).

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der metaanalytischen Zusammenfassung der verfügbaren Ergebnisse der Studien GETUG und CHAARTED in keiner der Subgruppenkategorien *High-Volume Disease* oder *Low-Volume Disease* einen signifikanten Unterschied zwischen Apalutamid und der zVT Docetaxel.

#### Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-184: Ergebnisse für *Progressionsfreies Überleben* als Subgruppenauswertung *Nur Knochenmetastasen zur Baseline* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>				
<b>Nein</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	85/236 (36,0%)	NA	0,61 [0,47; 0,81]
	Placebo + ADT	129/258 (50,0%)	18,2	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	21/55 (38,2%)	125,4	0,49 [0,30; 0,81]
	ADT	55/90 (61,1%)	45,4	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI]
<b>Ja</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	49/289 (17,0%)	NA	0,38 [0,27; 0,54]
	Placebo + ADT	102/269 (37,9%)	32,9	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	216/307 (70,4%)	31,8	0,73 [0,62; 0,86]
	ADT	504/634 (79,5%)	20,2	
ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), HR = Hazard Ratio, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), KI = Konfidenzintervall, n bzw. N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: (107)				

Tabelle 4-185: Subgruppenauswertung *Low-Volume Disease* oder *High-Volume Disease* für *Progressionsfreies Überleben* aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>RCT für indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>				
<b>Low-Volume Disease</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	25/200 (12,5%)	NA	0,36 [0,23; 0,58]
	Placebo + ADT	58/192 (30,2%)	30,5	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	55/124 (44,4%)	95,8	0,63 [0,46; 0,86]
	ADT	147/238 (61,8%)	44,8	
GETUG	Docetaxel + ADT	k. A.	41,0	0,81 [0,57; 1,14]
	ADT	k. A.	23,2	
CHAARTED	Docetaxel + ADT	67/134	31,0	0,86 [0,6; 1,25]
	ADT	90/143	22,7	
<b>Sensitivitätsanalysen</b>				
GETUG + CHAARTED	Docetaxel + ADT	NA	NA	0,83 [0,65; 1,07]
	ADT	NA	NA	
<b>High-Volume Disease</b>				
TITAN	Apalutamid + ADT	109/325 (33,5%)	NA	0,52 [0,41; 0,66]
	Placebo + ADT	173/335 (51,6%)	14,9	
STAMPEDE	Docetaxel + ADT	114/148 (77,0%)	23,8	0,68 [0,55; 0,85]
	ADT	277/320 (86,6%)	16,2	
GETUG	Docetaxel + ADT	k. A.	15,9	0,61 [0,44; 0,83]
	ADT	k. A.	9,7	
CHAARTED	Docetaxel + ADT	190/263	14,9	0,53 [0,42; 0,67]
	ADT	213/250	8,6	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>Sensitivitätsanalysen</b>				
GETUG + CHAARTED	Docetaxel + ADT	NA	NA	0,56 [0,46; 0,67]
	ADT	NA	NA	
a: Unterschiede entstehen aufgrund von Rundungsfehlern. Diese sind marginal und haben keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis. ADT = Androgendeprivationstherapie (engl. Androgen Deprivation Therapy), HR = Hazard Ratio, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), KI = Konfidenzintervall, n bzw. N = Anzahl, NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, RCT = randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial), zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle: (107)				

Tabelle 4-186: Ergebnisse der indirekten Vergleiche als Subgruppenauswertung *Nur Knochenmetastasen zur Baseline für Progressionsfreies Überleben* aus RCT

Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC</b>	
<b>Nein</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	1,24 [0,71; 2,19] 0,448
<b>Ja</b>	
TITAN vs. STAMPEDE	0,52 [0,35; 0,76] <0,001
HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (107)	

Tabelle 4-187: Ergebnisse der indirekten Vergleiche als Subgruppenauswertung *Low-Volume Disease oder High-Volume Disease für Progressionsfreies Überleben* aus RCT

Studien	HR [95%-KI] p-Wert
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im mHSPC</b>	
<b>Low-Volume Disease</b>	
TITAN vs. (GETUG + CHAARTED)	0,43 [0,26; 0,73] 0,002
<b>High-Volume Disease</b>	
TITAN vs. (GETUG + CHAARTED)	0,93 [0,69; 1,26] 0,658
HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (107)	

**TITAN vs. STAMPEDE**

Für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE in der Subgruppenkategorie *Nur Knochenmetastasen zur Baseline - Nein* keinen signifikanten Unterschied. In der Subgruppenkategorie *Nur Knochenmetastasen zur Baseline - Ja* liegt ein Vorteil für Apalutamid vor. Das HR beträgt 0,52 [0,35; 0,76] (p-Wert = <0,001).

Für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der metaanalytischen Zusammenfassung der verfügbaren Ergebnisse der Studien GETUG und CHAARTED in der Subgruppenkategorie *High-Volume Disease* keinen signifikanten Unterschied. In der Subgruppenkategorie *Low-Volume Disease* liegt ein Vorteil für Apalutamid vor. Das HR beträgt 0,43 [0,26; 0,73] (p-Wert = 0,002).

#### 4.3.2.1.3.6.3 Subgruppenauswertung Morbidität übergeordnet – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-188: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Morbidität und den Endpunkt *Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis* aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppe	Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis <sup>a</sup>
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>	
Alter	0,645
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,938
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,054
Gleason Score bei Diagnose	0,603
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,841
a: Interaktions p-Wert bezogen auf den indirekten Vergleich (Studien TITAN und STAMPEDE) mittels Cochrane Q mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA = Prostatakrebs-spezifisches Antigen, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (107)	

#### 4.3.2.1.3.6.4 Subgruppenauswertung Morbidität detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen – indirekte Vergleiche aus RCT

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3.6.5 Subgruppenauswertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität übergeordnet – indirekte Vergleiche aus RCT

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.3.6.6 Subgruppenauswertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität detailliert via  
Darstellung signifikanter Subgruppen – indirekte Vergleiche aus RCT**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3.6.7 Subgruppenauswertung Verträglichkeit übergeordnet – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-189: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Verträglichkeit und die Endpunkte *Jegliche UE*, *Schwere UE*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppe	Jegliche UE <sup>a</sup>	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) <sup>a</sup>	Schwerwiegende UE <sup>a</sup>
<b>Indirekter Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im gesamten mHSPC</b>			
Alter	0,556	0,829	0,843
Baseline PSA-Wert über dem Median	0,315	0,583	0,887
Nur Knochenmetastasen zur Baseline	0,570	0,635	0,560
Gleason Score bei Diagnose	0,875	0,493	0,680
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	0,524	0,689	0,078
<p>a: Interaktions p-Wert bezogen auf den indirekten Vergleich (Studien TITAN und STAMPEDE) mittels Cochrane Q.</p> <p>CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events, mHSPC = metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (engl. metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer), NA = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSA = Prostatakarzinom-spezifisches Antigen, UE = unerwünschtes Ereignis, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: (107)</p>			



#### 4.3.2.1.3.6.8 Subgruppenauswertung Verträglichkeit detailliert via Darstellung signifikanter Subgruppen – indirekte Vergleiche aus RCT

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-190: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-191: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-192: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.1 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.1 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-193: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Der Nachweis zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT gegenüber der Vergleichstherapie Docetaxel und ADT in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet mHSPC ergibt sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel.

Für Apalutamid liegt die multizentrische, internationale, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelt verblindete Phase III-Studie TITAN vor. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß der VerFO und ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Die Studie TITAN zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT im direkten Vergleich zu Placebo und ADT. Die Aussagekraft der Studie TITAN wird insgesamt als hoch eingestuft.

Für Docetaxel liegen die Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG vor:

Die Studie STAMPEDE ist eine multizentrische, mehrstufige, mehrarmige, randomisierte, kontrollierte open-label Phase II-III Plattformstudie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom verglichen wird (Arm A versus Arm C).

Die Studie GETUG ist eine multizentrische, parallele, zweiarmige, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird.

Die Studie CHAARTED ist eine multizentrische, parallele, zweiarmige randomisierte, kontrollierte Phase III Studie, bei der die Wirksamkeit von Docetaxel und ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird.

Alle drei aufgeführten Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED entsprechen der Evidenzstufe Ib gemäß der VerFO und sind auf Studienebene niedrig verzerrt. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Studienergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden.

Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT im mHSPC werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das

Verzerrungspotential für alle Wirksamkeitsendpunkte wird sowohl für die Studie TITAN als auch für die Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE als niedrig eingestuft. Die Verträglichkeitsendpunkte werden für die Studie TITAN aufgrund einer möglichen informativen Zensurierung und für die Studien CHAARTED, GETUG und STAMPEDE aufgrund einer möglichen informativen Zensurierung und der fehlenden Verblindung als hoch verzerrt eingeschätzt

Bei den für einen adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT eingeschlossenen Studien STAMPEDE (Arm A versus Arm C), GETUG und CHAARTED handelt es sich um nicht verblindete Studien mit dem Brückenkomparator ADT. Die Studie TITAN ist als einzige doppelblind und mit zusätzlicher Placebo-Gabe zu ADT im Kontrollarm durchgeführt worden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher sind Ergebnisse für alle der vier Nutzenbewertungskategorien verfügbar (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit). Des Weiteren wurden auf Grundlage der verfügbaren Individualdaten aus der Studie STAMPEDE ergänzende Analysen auf Endpunktebene und für Subgruppen durchgeführt.

Anhand der verfügbaren Baseline Charakteristika der Studien wird von einer ausreichenden Homogenität, sowohl studienintern als auch zwischen den Studien, ausgegangen. Demographisch ähneln sich die Studienpopulationen bzgl. des medianen Alters. Klinisch können für die Studien TITAN, GETUG und STAMPEDE Ergebnisse zur relevanten Population von metastasierten Patienten herangezogen werden. Für die Studie STAMPEDE (Arm A versus Arm C) liegen für einige Endpunkte bereits publizierte Ergebnisse zur Subpopulation mit metastasierten Patienten vor. Des Weiteren hat eine Vereinbarung zwischen der STAMPEDE Studiengruppe und Janssen den Zugang zu patientenindividuellen Daten der STAMPEDE Studie ermöglicht.

Die Operationalisierung der Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und rPFS ist zwischen den Studien für Apalutamid und Docetaxel vergleichbar. Lediglich bei der STAMPEDE Studie weicht die Operationalisierung für den Endpunkt rPFS ab, sodass im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt rPFS die Daten der STAMPEDE Studie nur innerhalb einer Sensitivitätsanalyse analysiert werden. Die Operationalisierung des Morbiditätsendpunktes Skelettbezogene Ereignisse und des Lebensqualitätsendpunktes FACT-P ist wiederum vergleichbar zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE bzw. den Studien TITAN und CHAARTED. Insgesamt kann die Aussagesicherheit der adjustierten indirekten Vergleiche in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als hinreichend hoch eingestuft werden.

Um die Aussagesicherheit der Verträglichkeitsendpunkte zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE zu bewerten, werden folgende Themen diskutiert: Transformation der Kodierung der Unerwünschten Ereignisse, Vergleich der Daten aus verblindeter und unverblindeter Erhebung sowie die Beobachtungsdauer.

Transformation der Kodierung der Unerwünschten Ereignisse:

Die Studie STAMPEDE verwendet für die Dokumentation der UE die CTCAE Version 3.0. (104). Damit basiert die Dokumentation der UE, im Vergleich zur Studie TITAN (Version 4.03), für die

Studie STAMPEDE auf einer älteren Version der CTCAE Klassifizierung, woraus sich Implikationen für die Detailbetrachtung des Verträglichkeitsprofils auf SOC und PT Ebene ergeben könnten:

Während die Definition von UE gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit entlang der Schweregrade (milde, moderate, schwere, lebensbedrohliche oder mit dem Tod einhergehende UE) sowohl für die CTCAE Version 3.0 (STAMPEDE) als auch für die Version 4.03 (TITAN) identisch ist, folgt die CTCAE Version 3.0 auf Ebene der SOC nicht der Kodierung nach MedDRA, sondern der CTCAE Klassifizierung, die bis zum Mai 2009 regelhaft angewendet wurde. Dabei handelt es sich um die Aufnahme von UE auf Basis von Kategorien, welche grundlegend den SOC der MedDRA Klassifizierung der Version 4.03 ähneln.

Dadurch ergibt sich für einige unerwünschte Ereignisse (UE) eine zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE auf Ebene der SOC und PT unterschiedliche Zuordnung bzw. Beschreibung zu Nebenwirkungskategorien. Die Anwendung der Version 3.0 lässt sich dadurch erklären, dass der Rekrutierungsbeginn für die Studie STAMPEDE (Oktober 2005) vor dem Zeitpunkt der Anpassung der CTCAE Klassifizierung liegt, durch welche die Kodierung der UE nach MedDRA Systematik eingeführt wurde (Mai 2009).

Um einen Vergleich der UE auf Detailebene zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE gemäß MedDRA Klassifizierung zu ermöglichen, erfolgte eine Transformation der Verträglichkeitsdaten der Studie STAMPEDE gemäß den Richtlinien des National Cancer Instituts in Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe. Dazu wurde das Dokument „CTCAE v3.0 (MedDRA 10.0) to CTCAE v4.0 (MedDRA 12.1)“ von der Homepage des National Cancer Institute herangezogen (105). Mit diesem Dokument ist eine Kodierung der unerwünschten Ereignisse ohne Informationsverlust von Version 3.0 auf Version 4.0 möglich.

Ergänzend zu den Ereignissen, die bereits nach CTCAE Version 3.0 kategorisiert waren und in Version 4.0 übertragen werden konnten, bestanden Ereignisse, die von der STAMPEDE Studiengruppe auf der Ebene von SOC und PT noch keiner Kategorie der CTCAE Version 3.0 zugeordnet wurden. Diese Ereignisse wurden für die *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE* (*CTCAE-Grad*  $\geq 3$ ) in enger Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe gesichtet und in MedDRA 12.1 überführt.

Dadurch konnte eine nahezu vollständige Überführung der Verträglichkeitsdaten für die *Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* und *Schweren UE* (*CTCAE-Grad*  $\geq 3$ ) der Studie STAMPEDE in die aktuell gültige Systematisierungslogik nach CTCAE Version 4.0 gemäß MedDRA sichergestellt werden. Für die darüber hinaus bestehenden Ereignisse mit einem *CTCAE-Grad*  $\leq 2$  wurde diese nachträgliche Zuordnung nicht vorgenommen.

Alle in der STAMPEDE Studie auftretenden UE werden in den Analysen zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit eingeschlossen. Es kann festgehalten werden, dass sich die Zuordnung zur MedDRA Kodierung lediglich auf die Detailebene der SOC und PT bezieht. Die oben beschriebene Transformation bzw. nachträgliche Zuordnung von dokumentierten Ereignissen ermöglicht einen aussagekräftigen Vergleich auf SOC und PT Ebene für die *SUE* und *Schweren UE* (*CTCAE-Grad*  $\geq 3$ ).



Hinsichtlich des Vergleiches von Daten aus einer verblindeten (Studie TITAN) und unverblindeten Erhebung (Studie STAMPEDE) ist Folgendes anzumerken:

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine offene Studie, während die Datenerhebung in der Studie TITAN doppelblind erfolgt. Die Implikation einer fehlenden Verblindung könnten in einer geringeren Dokumentation von UE im Kontrollarm der STAMPEDE Studie im Vergleich zur TITAN Studie bestehen, z.B. wenn bekannte und vertraute Nebenwirkungen von ADT nicht mehr dokumentiert werden. Jedoch ist insbesondere für die Kategorien *SUE* und *Schwere UE* (*CTCAE-Grad*  $\geq 3$ ) nicht davon auszugehen, dass UE mit einer derartigen Beeinträchtigung für den Patienten nicht identifiziert werden. Dies trifft insbesondere für die SOC „Störungen des Blut- und Lymphsystems“ in der Kategorie *SUE* zu. Alle auftretenden Ereignisse in dieser SOC stellen per Definition lebensbedrohliche oder potentiell lebensbedrohliche Ereignisse dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass in der Dokumentation derartiger Ereignisse kein Unterschied zwischen dem Docetaxel + ADT und ADT Arm besteht.

Des Weiteren kann die fehlende Placebo-Kontrolle im ADT Arm der Studie STAMPEDE implizieren, dass fehlende Placebo Ereignisse im Kontrollarm die Vergleichbarkeit zur TITAN Studie verletzen. Jedoch können insbesondere die Endpunkte *SUE* und *Schwere UE* (*CTCAE-Grad*  $\geq 3$ ) trotz fehlender Placebo-Kontrolle in der Studie STAMPEDE als robust eingestuft werden. Schwerwiegende UE sind in beiden Studien gemäß der ICH-Guideline E2 identisch definiert und beinhalten lebensbedrohliche, potentiell lebensbedrohliche oder solche UE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen (87-89, 110). Es ist nicht zu erwarten, dass Patienten unter Placebo diese Art von Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse entwickeln, die mit einer nicht nur subjektiv sondern objektiv wahrnehmbaren Symptomatik bzw. Laborbefunden verbunden sind. Somit kann der Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* als robust eingestuft werden.

Hinsichtlich der Beobachtungsdauern in den jeweiligen Studien TITAN und STAMPEDE ist folgendes zu adressieren:

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN für Apalutamid und der Studie STAMPEDE sowie den Studien CHARTED und GETUG für Docetaxel ist limitiert durch unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zwischen den Docetaxel Studien, als auch zwischen Apalutamid und Docetaxel. Sowohl in der TITAN als auch in der STAMPEDE Studie wurden für die Endpunkte gemäß der Hauptanalysen der Verträglichkeit die Treatment-emergent UE herangezogen, sodass alle Ereignisse in die Analysen einfließen, die bis zu 30 Tage nach Therapieende entstanden. Dies hatte für die Studie STAMPEDE zur Folge, dass im ADT-Arm stetig weitere Ereignisse auftreten konnten, während keine Ereignisse mehr im Arm Docetaxel und ADT gezählt wurden. In der Sensitivitätsanalyse für die Verträglichkeitsendpunkte der Studie STAMPEDE wurden statt der Treatment-emergent UE alle Ereignisse bis zum Start der Folgetherapie gezählt. Sowohl für die Hauptanalyse als auch für die Sensitivitätsanalyse wurden adjustierte indirekte Vergleiche berechnet. Die Konsistenz der Ergebnisse aus Haupt- und Sensitivitätsanalysen verdeutlichen die Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Die Aussagekraft des indirekten Vergleichs ist durch die beschriebenen potentiellen methodischen Limitationen beeinflusst, jedoch kann insbesondere für den Endpunkt *Schwerwiegende*

*unerwünschte Ereignisse* von einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden. Der hohe Evidenzgrad und die Homogenität der eingeschlossenen Studien, die vergleichbaren Operationalisierungen der Endpunkte und die Ausprägung der Effektstärken sind weitere Merkmale, die eine hohe Aussagesicherheit untermauern.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d.h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Am 07. Dezember 2018 wurde seitens des G-BA die zVT für die Indikation des mHSPC geändert (2). Zum Zeitpunkt der Änderung der zVT war eine Veränderung des Studiendesigns in Form einer Anpassung des Kontrollarms oder die grundsätzliche Konzipierung einer neuen Studie, welche die neue zVT im Kontrollarm aufgreift, nicht möglich. Die neue zVT im relevanten Anwendungsgebiet des mHSPC sieht Docetaxel als zVT für das gesamte Anwendungsgebiet vor.

Basierend auf der zVT-Änderung des G-BA wird für die Nutzenbewertung ein indirekter Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel herangezogen. Um die bestmögliche Evidenz für den indirekten Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel darzustellen, wurde in Vorbereitung dieses Nutzendossiers ein Vertrag zwischen Janssen und der STAMPEDE Studiengruppe der University College London geschlossen, welcher den Zugang zu patientenindividuellen Daten ermöglichte.

Der Vertrag zwischen Janssen und der STAMPEDE Studiengruppe regelt den Zugang, Umfang und die Spezifizierung der durchzuführenden Analysen. Dabei hat Janssen Zugang zu den relevanten patientenindividuellen Daten der Studie erhalten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der parallel randomisierten Studienpopulation des Vergleichs A (Standard of Care/ADT) gegen C (Docetaxel und ADT) herangezogen.

Darüber hinaus wird auch die direkte Evidenz aus der pivotalen Zulassungsstudie TITAN, in welcher die Intervention Apalutamid und ADT gegen die Kontrolle Placebo und ADT verglichen wird, dargestellt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden **patientenrelevante Endpunkte** im Anwendungsgebiet des Prostatakarzinoms betrachtet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die in diesem Nutzendossier zur **Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte** sind das *Gesamtüberleben*, *radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS)* als validierter Surrogatendpunkt für Gesamtüberleben, *Skelettbezogene Ereignisse (SRE)*, *Functional assessment of cancer therapy-Prostate (FACT-P)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)* und *Schwere UE Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*.

Zur Herleitung des Zusatznutzens für den Vergleich von Apalutamid gegenüber der zVT Docetaxel werden die Studie TITAN für Apalutamid und die Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED für Docetaxel betrachtet. Sofern möglich werden die Ergebnisse aus den Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED in einer Metaanalyse zusammengefasst, bevor sie in den indirekten Vergleich mit der Studie TITAN eingehen.

Tabelle 4-194: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf dem indirekten Vergleich zwischen der Studie TITAN und den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Docetaxel+ADT HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>
<b>Mortalität – Verlängerung des Gesamtüberlebens</b>	
Zeit bis zum Tod	0,84 [0,62; 1,14], p=0,268 <sup>b</sup>
<b>Mortalität – Verlängerung des radiographischen progressionsfreien Überlebens</b>	
Zeit bis zur radiographischen Progression <sup>c</sup>	0,74 [0,57; 0,96], p=0,024 <sup>d</sup>
<b>Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis</b>	
Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis	1,27 [0,84; 1,92], p=0,255 <sup>e</sup>

Endpunkt		Apalutamid+ADT vs. Docetaxel+ADT Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P Total Score	3 Monate	0,06 [-0,15; 0,28] <sup>f</sup>
	6 Monate	-0,17 [-0,39; 0,06] <sup>f</sup>
	9 Monate	-0,03 [-0,26; 0,20] <sup>f</sup>
	12 Monate	-0,24 [-0,48; -0,01] <sup>f</sup>
a: Hazard-Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels indirektem Vergleich gemäß Bucher unter Annahme der Unabhängigkeit beider Studien basierend auf Hazard-Ratios und zugehörigen KIs, welche in Einzelstudien berichtet wurden. b: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit einer Metaanalyse der Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG AFU 15 c: rFPS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Modul 4 Abschnitt 4.5.4) d: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit einer Metaanalyse der Studien CHAARTED und GETUG AFU 15 e: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE f: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit der Studie CHAARTED		

Tabelle 4-195: Ergebnisse auf Endpunktebene der Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Docetaxel+ADT HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>
<b>Verträglichkeit</b>	
Zeit bis zu Jeglichen UE	0,45 [0,37; 0,54], p<0,0001
Zeit bis zu Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,41 [0,30; 0,57], p<0,0001
Zeit bis zu Schwerwiegenden UE	0,10 [0,06; 0,17], p<0,0001
a: Hazard-Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels indirektem Vergleich gemäß Bucher unter Annahme der Unabhängigkeit beider Studien basierend auf Hazard-Ratios und zugehörigen KIs, welche in Einzelstudien berichtet wurden.	

#### 4.4.2.1 Mortalität

Der lebensverlängernde Effekt von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Docetaxel und ADT wird in der Endpunktkategorie Mortalität über den Endpunkt *Gesamtüberleben* und über den validierten Surrogatendpunkt *rPFS* dargestellt.

#### 4.4.2.1.1 Gesamtüberleben

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein patientenrelevanter Endpunkt und ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT kein statistisch signifikanter Unterschied (TITAN versus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG: HR 0,84 [0,62; 1,14],  $p=0,268$ ). Jedoch zeigt sich ein numerischer Vorteil für ein verlängertes Überleben, mit einem um 16% gesenkten Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Apalutamid und ADT.

Für den indirekten Vergleich liegen Ergebnisse aus der Studie TITAN für Apalutamid und den Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED für Docetaxel vor. Die mediane Zeit bis zum Tod ist in der TITAN Studie für beide Studienarme bei einem medianen Follow-up von 22 Monaten nicht erreicht. In der STAMPEDE Studie beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 59 Monate im Docetaxel-Arm und 43 Monate im ADT-Arm bei einem medianen Follow-up von 78 Monaten. In der GETUG Studie beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 62 Monate im Docetaxel-Arm und 49 Monate im ADT-Arm bei einem medianen Follow-up von 84 Monaten. In der CHAARTED Studie beträgt die mediane Zeit bis zum Tod 58 Monate im Docetaxel-Arm und 47 Monate im ADT Arm bei einem medianen Follow-up von 54 Monaten.

#### 4.4.2.1.2 Radiographisches progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid (TITAN versus GETUG und CHAARTED: HR 0,74 [0,57; 0,96],  $p=0,024$ ; TITAN versus GETUG und CHAARTED und STAMPEDE: HR 0,72 [0,57; 0,91],  $p=0,007$ , TITAN versus STAMPEDE: HR 0,70 [0,53; 0,91]  $p=0,007$ ). Das bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase oder den Eintritt des Todes durch die Gabe von Apalutamid um mindestens 26% gegenüber einer Behandlung mit Docetaxel gesenkt wird.

Für den indirekten Vergleich liegen Ergebnisse aus der Studie TITAN für Apalutamid und den Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED für Docetaxel vor. In der Studie TITAN ist die mediane Zeit bis zur Progression im Behandlungsarm Apalutamid und ADT nicht erreicht, wohingegen sie im Kontrollarm unter Placebo und ADT 22 Monate beträgt. In der Studie STAMPEDE beträgt die mediane Zeit bis zu Progression 37 Monate im Docetaxel-Arm und 23 Monate im ADT-Arm. In der Studie GETUG beträgt die mediane Zeit bis zur Progression 23 Monate im Docetaxel-Arm und 15 Monate im ADT-Arm. In der Studie CHAARTED beträgt die mediane Zeit bis zur Progression 33 Monate im Docetaxel-Arm und 20 Monate im ADT-Arm.

Im Abschnitt Surrogatvalidierung dieses Dokuments wird dargelegt, dass es sich bei dem Endpunkt *rPFS* im metastasierten Prostatakarzinom um ein validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben handelt. Die durchgeführte Surrogatvalidierung im metastasierten Prostatakarzinom lässt mit ausreichender Sicherheit den Schluss zu, dass die Surrogat-Eigenschaft von *rPFS* für das Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet gegeben ist und damit *rPFS* für den

patienten-relevanten Endpunkt *Gesamtüberleben* im hier aufgeführt Setting herangezogen werden kann.

Für die Betrachtung der Aussagesicherheit der vorliegenden Surrogatvalidierung gemäß IQWiG Rapid Report (111) kann festgehalten werden, dass das verwendete Verfahren in der Fachliteratur beschrieben ist und ein konservatives Herangehen darstellt. Es werden Analysen zur Robustheit und Generalisierbarkeit durchgeführt. Zur Identifikation von geeigneten Studien erfolgte eine systematische Literaturrecherche, bei der nur RCT in die Validierungsstudie eingeschlossen wurden. Außerdem werden eindeutige Endpunktdefinitionen verwendet und mit den Operationalisierungen in den identifizierten Studien abgeglichen. Die vorliegende Validierungsstudie erfolgt nicht wirkstoff-spezifisch und enthält deshalb verschiedene Interventionen. Hierzu werden Heterogenitätsuntersuchungen durchgeführt, um einen möglichen Einfluss auf die Surrogat-Eigenschaft von *rPFS* einschätzen zu können.

Für den Endpunkt *rPFS* wird in der Studie TITAN ein HR von 0,48 [0,39; 0,60] beobachtet, d.h. das 95%-KI liegt gänzlich unterhalb der berechneten Surrogate Threshold Effect (STE) Grenzwerte von 0,67 (gesamter Studienpool) und 0,80 (reduzierter Studienpool). Damit lässt sich mit hoher Sicherheit ein Überlebensvorteil in der Studie TITAN vorhersagen. Dieser wird mit einem signifikanten HR von 0,67 [0,51; 0,89],  $p=0,0053$  für den Endpunkt *Gesamtüberleben* auch tatsächlich beobachtet.

Das 95%-KI für *rPFS* aus dem indirekten Vergleich liegt nicht komplett unterhalb der STE Grenzwerte. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass das Konfidenzintervall durch die verwendete Methodik des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher deutlich breiter ausfällt als in einer direkt vergleichenden, randomisierten Studie. Dieser Unsicherheit bei der Einschätzung der Surrogateigenschaft unter Verwendung des *rPFS* aus einem adjustierten indirekten Vergleich wird bei der Ableitung des Zusatznutzens Rechnung getragen.

### **Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Mortalität**

In der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich unter Berücksichtigung des numerischen Vorteils basierend auf dem indirekten Vergleich nach Bucher und unter Berücksichtigung der Ergebnisse für *rPFS* als validierter Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dadurch entsteht für die Patienten im mHSPC eine Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, wobei aufgrund der beschriebenen methodischen Limitationen ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** besteht.

#### **4.4.2.2 Morbidität**

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der **Nutzenkategorie Morbidität** wird aus dem patientenrelevanten Endpunkt *skelettbezogene Ereignisse* abgeleitet. Für den indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel liegen Daten zu diesem Endpunkt vor, so dass ein adjustierter indirekter Vergleich erstellt werden konnte.

#### 4.4.2.2.1 Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis

Für den Endpunkt *Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT kein statistisch signifikanter Unterschied.

#### Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

In der **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Apalutamid gegen Docetaxel.

#### 4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P und EORTC-QLQ-C30

Für die Endpunkte *FACT-P* und *EORTC-QLQ-C30* in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** kann auf Basis der verfügbaren Daten aus den Studien TITAN und CHAARTED und STAMPEDE **weder ein Vorteil noch ein Nachteil** von Apalutamid gegenüber Docetaxel abgeleitet werden.

Für den Endpunkt FACT-P liegen Daten für die Mittelwertdifferenzen aus den Studien TITAN für Apalutamid und aus der Studie CHAARTED für Docetaxel vor. Die Ergebnisse ergeben **keinen klinisch relevanten Unterschied** zwischen der Gabe von Apalutamid und ADT und der Gabe von Docetaxel und ADT.

#### Fazit der Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Apalutamid und ADT gegenüber Docetaxel und ADT.

#### 4.4.2.4 Verträglichkeit

Für die **Nutzenkategorie Verträglichkeit** liegen patientenindividuelle Daten aus den Studien TITAN für Apalutamid und STAMPEDE für Docetaxel, sowie publizierte Daten aus den Studien GETUG und CHAARTED für Docetaxel vor. Für die Studien TITAN und STAMPEDE liegen für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher detaillierte Daten für die Hauptkategorien der Verträglichkeit sowie auf SOC/PT- und Subgruppenebene vor. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt im Weiteren daher auf Basis der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs mit diesen Daten. Die Ergebnisse aus den Studien GETUG und CHAARTED werden im Abschnitt 4.3.2 Indirekte Vergleiche dargestellt.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit ergibt sich aus den Hauptkategorien der Verträglichkeit. Des Weiteren erfolgt ergänzend dazu die Betrachtung weiterer, statistisch signifikanter UE auf SOC- und PT-Ebene, welche für jede Hauptkategorie der Verträglichkeit dargestellt und diskutiert werden.

Die Hauptanalyse der Verträglichkeitsendpunkte erfolgt für beide Studien unter Verwendung der „Treatment-emergent- adverse events“ Definition der Studie TITAN, d.h. es werden Ereignisse berücksichtigt, welche bis 30 Tage nach Therapieende auftreten. Ergänzend dazu wird aufgrund der zeitlich begrenzten Gabe von Docetaxel (sechs Zyklen a 21 Tage) in Kombination mit ADT eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der alle Ereignisse in der Studie STAMPEDE bis zum Beginn einer Folgetherapie eingehen.

#### 4.4.2.4.1 Jegliche UE

Für den Endpunkt *Jegliche UE* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT** versus Docetaxel (HR 0,45 [0,37; 0,54]  $p < 0,0001$ ). In der Sensitivitätsanalyse, die alle Ereignisse bis zum Beginn einer Folgetherapie in der STAMPEDE Studie berücksichtigt, wird dieses Ergebnis bestätigt (HR 0,48 [0,40; 0,58]  $p < 0,0001$ ).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten *Jeglicher UE* beträgt in der Studie TITAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT 0,95 Monate und im Kontrollarm Placebo und ADT 1,7 Monate.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten *Jeglicher UE* beträgt in der Studie STAMPEDE im Behandlungsarm Docetaxel und ADT 0,82 Monate und im Kontrollarm Placebo und ADT 1,48 Monate.

Da in dieser Kategorie auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden ***Jegliche UE nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.***

#### 4.4.2.4.2 Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT** gegen Docetaxel und ADT (HR 0,10 [0,06; 0,17]  $p < 0,0001$ ). In der Sensitivitätsanalyse, die alle Ereignisse bis zum Beginn einer Folgetherapie in der STAMPEDE Studie berücksichtigt, bestätigt sich dieses Ergebnis (HR 0,23 [0,15; 0,34]  $p < 0,0001$ ).

Sowohl in der TITAN als auch in der STAMPEDE Studie ist in allen Studienarmen die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht.

Im Folgenden wird die Hauptkategorie der Verträglichkeit SUE auf Ebene der SOC und PT beschrieben:

Für alle SOC und PT, welche gleichnamig (gemäß MedDRA) in der Studie TITAN und in der Studie STAMPEDE aufgetreten sind, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt.

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,005 [0,0005; 0,051];  $p < 0,001$ ), *Gesamte SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR 0,04 [0,00; 0,36];  $p = 0,005$ ), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen*



(HR 0,04 [0,01; 0,28];  $p=0,001$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Nervensystems* (HR 0,24 [0,06; 0,93];  $p=0,038$ ) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,03 [0,00; 0,37];  $p=0,007$ ), einen Vorteil für Apalutamid.

Für keine der SOC/PT ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen statistisch signifikanten Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse in dem Endpunkt SUE zeigen **einen statistisch signifikanten Vorteil von Apalutamid** gegenüber Docetaxel, welcher sich auch in den oben aufgeführten SOC und PT widerspiegelt. Da das Risiko für das Auftreten eines SUE unter der Therapie mit Apalutamid im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel um das 10-fache reduziert wird, ist nicht davon auszugehen, dass der Effekt allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist.

#### 4.4.2.4.3 Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT** gegen Docetaxel und ADT (HR 0,41 [0,30; 0,57]  $p<0,0001$ ). In der Sensitivitätsanalyse, die alle Ereignisse bis zum Beginn einer Folgetherapie in der STAMPEDE Studie berücksichtigt, wird dieses Ergebnis bestätigt (HR 0,52 [0,40; 0,69]  $p<0,0001$ ).

Sowohl in der Studie TITAN als auch in der Studie STAMPEDE ist in allen Studienarmen die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht.

Im Folgenden wird die Hauptkategorie der Verträglichkeit Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf Ebene der SOC und PT beschrieben:

Für alle SOC und PT, für die in beiden Studien TITAN und STAMPEDE Effektschätzer vorlagen, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt.

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE ergibt für *Gesamte SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR 0,02 [0,00; 0,05];  $p<0,001$ ), *Neutropenie* (HR 0,04 [0,00; 0,70];  $p=0,028$ ), *Gesamte SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (HR 0,18 [0,04; 0,87];  $p=0,033$ ), *Gesamte SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (HR 0,10 [0,02; 0,37];  $p=<0,001$ ) und *Rückenmarkskompression* (HR 0,02 [0,00; 0,24];  $p=0,003$ ) einen Vorteil für Apalutamid.

Für keine der SOC/PT ergibt der indirekte Vergleich zwischen der Studie TITAN und der Studie STAMPEDE einen statistisch signifikanten Nachteil für Apalutamid.

In den weiteren SOC/PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse in dem Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zeigen einen **statistisch signifikanten Vorteil von Apalutamid** gegenüber Docetaxel. In der Hauptkategorie der Verträglichkeit *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zeigt sich, dass unter einer Therapie mit Apalutamid und ADT das Auftreten von *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* um 59% reduziert ist.

Ergänzend dazu verdeutlichen die statistisch signifikanten Vorteile in den aufgeführten SOC und PT den Vorteil einer Therapie mit Apalutamid und ADT.

### Fazit Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie *Verträglichkeit* zeigen sich in den Hauptkategorien d.h. für *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* im adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT statistisch signifikante Vorteile in der Vermeidung von UE. Insbesondere die Vermeidung von *Schwerwiegenden UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* stellen dabei patientenrelevante Ereignisse dar.

Dabei ist aufgrund der 10-fach höheren Effektstärke in der Vermeidung von *Schwerwiegenden UE* davon auszugehen, dass der Effekt nicht allein aufgrund der Einwirkung von Störgrößen zustande gekommen ist.

Aufgrund der relevanten Vermeidung von *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ergibt sich somit in der Nutzenkategorie *Verträglichkeit* ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### 4.4.2.5 Gesamtschau

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Docetaxel und ADT im zu bewertenden Anwendungsgebiet mHSPC ergibt sich aus den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte, die im indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG betrachtet wurden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Diese Bewertung lässt sich der folgenden Tabelle entnehmen.

Tabelle 196: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Endpunktkategorie Mortalität</b>		
Verlängerung des OS	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verlängerung des rPFS <sup>a</sup>		
<b>Fazit Endpunktkategorie Mortalität</b>	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>		

Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis		kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>		
Fact-P Total score		kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
a: rPFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet		

Tabelle 197: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Jegliche UE		ergänzend dargestellt
Schwerwiegende UE	Anhaltspunkt	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Anhaltspunkt	beträchtlicher Zusatznutzen
<b>Fazit der Ergebniskategorie Verträglichkeit</b>	Anhaltspunkt	beträchtlicher Zusatznutzen

Mit dem Auftreten von Fernmetastasen erfahren Patienten mit Prostatakarzinom eine bedeutsame Zäsur in ihrer Erkrankung, da nunmehr ein kurativer Behandlungsansatz nicht mehr möglich ist. Das heißt, bei der Erkrankung des mHSPC handelt es sich bereits um eine palliative Therapiesituation, in welcher die weitere Ausbreitung des Tumors, insbesondere von Fernmetastasen, verhindert werden soll. Die Mehrheit der Patienten mit einem mHSPC ist zum Zeitpunkt der Diagnose nicht vortheraPIert oder lediglich mit einer Prostatektomie behandelt. Daher ist neben der Verlängerung der Überlebenszeit in der Therapie des mHSPC eine gute Verträglichkeit der Therapie maßgeblich. Die Aufrechterhaltung einer von der Therapie unbeeinflussten Lebensweise und damit ein geringes Auftreten von belastenden unerwünschten oder lebensbedrohlichen Ereignissen stellt ein wichtiges Ziel in der Therapie des mHSPC dar.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches der randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase III Studie TITAN mit 1052 eingeschlossenen mHSPC Patienten und drei randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase III Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG demonstrieren in der Gesamtschau für die Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zu Docetaxel und ADT eine große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen, erkrankungskontrollierenden Behandlung.

Für die Kategorie Mortalität wird der Effekt von Apalutamid und ADT in diesem Dossier durch den Endpunkt Gesamtüberleben und rPFS bestimmt. Aufgrund der numerischen Risikoreduktion im Gesamtüberleben und der Vorteile im validierten Surrogat rPFS kann von einer Verlängerung der Überlebensdauer von mHSPC Patienten ausgegangen werden. Aufgrund der beschriebenen

methodischen Limitationen kann dieser Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Damit ergibt sich in der **Nutzenkategorie Mortalität** ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

In den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bestehen keine signifikanten, patientenrelevanten Vorteile oder Nachteile. Dadurch ergibt sich in den **Nutzenkategorien Morbidität** und gesundheitsbezogene Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den Hauptkategorien d.h. für *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* im adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT statistisch signifikante Vorteile in der Vermeidung von UE. Die Vorteile von Apalutamid und ADT in der Vermeidung von UE erreichen für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* das Ausmaß eines dramatischen Effekts. Aufgrund der relevanten Vermeidung von *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ergibt sich somit in der Nutzenkategorie Verträglichkeit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der **Gesamtschau** der Ergebnisse kann im Vergleich von Apalutamid und ADT mit Docetaxel und ADT ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zu Docetaxel und ADT zeigt sich mit der Behandlung mit Apalutamid und ADT eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, die Erkrankung kontrollierende Behandlung.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-198: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Eine systematische Literaturrecherche (Datenstand: 30.12.2019) zeigte, dass für die Population des mHSPC keine direkten Vergleichsstudien verfügbar waren, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT gegenüber der neu definierten zVT Docetaxel für die gesamte Population und gegenüber Abirateron für neudiagnostizierte Hochrisiko Patienten herangezogen werden können. Aus diesem Grund wurde Docetaxel als zVT für das gesamte Anwendungsgebiet ausgewählt und es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (44) durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich von Apalutamid gegen die zVT Docetaxel im Gesamten mHSPC wurden drei Docetaxel-Studien (CHAARTED, GETUG-AFU und STAMPEDE Arm C) identifiziert, mittels welcher ein indirekter Vergleich von Apalutamid (TITAN-Studie) und Docetaxel über den Brückenkomparators ADT erfolgte.

Alle für die indirekten Vergleiche nach Bucher identifizierten Studien sind RCTs. Die Studien CHAARTED, GETUG-AFU und STAMPEDE Arm C vergleichen im mHSPC jeweils Docetaxel und ADT im Behandlungsarm gegen eine alleinige ADT im Kontrollarm. Da auch die Zulassungsstudie TITAN Apalutamid und ADT im Behandlungsarm gegen Placebo und ADT im Kontrollarm vergleicht, erfolgt der indirekte Vergleich somit über den Brückenkomparator ADT.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.1) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

#### **4.5.4.1 Methodik der Surrogatvalidierung**

##### **4.5.4.1.1 Fragestellung**

Der medizinische Fortschritt führt dazu, dass Patienten mit Krebserkrankungen nicht nur weniger unerwünschte Ereignisse erleiden, sondern auch länger leben. Diese positive Entwicklung hat jedoch auch zur Folge, dass der Nachweis eines Vorteils im patientenrelevanten Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* in klinischen Studien mit einer verlängerten Beobachtungszeit verbunden ist.

Das Ziel der folgenden Analysen ist es, den Endpunkt *rPFS* als Surrogat für das *Gesamtüberleben* im Anwendungsgebiet des metastasierten Prostatakarzinoms zu validieren. Hierbei wird den Empfehlungen des *Rapid Reports A10-05* des IQWiG (111) und einer Publikation von Schürmann et al. (13) gefolgt und eine Validierung durch Verwendung aggregierter Daten auf Grundlage von Publikationen vorgenommen, anhand derer eine Korrelation der Behandlungseffekte berechnet wird. Als wichtigster Schritt wird dann ein sogenannter *Surrogate-Threshold-Effect (STE)* abgeleitet, um die Validität von *rPFS* als Surrogat für das *Gesamtüberleben* zu belegen. Mit dem ermittelten STE kann abschließend dargestellt werden, ab welchem Effekt einer Behandlung auf das *rPFS* in einer Studie im Anwendungsgebiet des metastasierten Prostatakarzinoms mit hoher Sicherheit darauf geschlossen werden kann, dass sich im weiteren Verlauf der Therapieeffekt auf das *rPFS* in einem signifikanten Vorteil im Endpunkt *Gesamtüberleben* übersetzen wird.

Die Anwendung des berechneten STE kann mit den Ergebnissen für die Endpunkte *rPFS* und *Gesamtüberleben* aus der Studie TITAN verdeutlicht werden: Für das *rPFS* ergibt sich ein HR von 0,48 [0,39; 0,60], d.h. das 95%-KI liegt gänzlich unterhalb des berechneten STE. Damit lässt sich mit hoher Sicherheit ein Überlebensvorteil in der Studie TITAN vorhersagen. Dieser wird mit einem signifikanten HR von 0,67 [0,51; 0,89],  $p=0,0053$  für den Endpunkt *Gesamtüberleben* tatsächlich beobachtet.

Durch den breiten Ansatz der Surrogatvalidierung im metastasierten Prostatakarzioms kann für eine neue Studie in diesem Anwendungsgebiet mit Ergebnissen zum *rPFS* durch den oben beschriebenen Abgleich mit dem STE beurteilt werden, ob mit einem signifikanten Ergebnis für das *Gesamtüberleben* zu rechnen ist. Im vorliegenden Dossier wird das  $HR_{rPFS}$  aus dem adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher herangezogen und mit dem STE verglichen.

##### **4.5.4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien**

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien sind in Tabelle 4-199 dargestellt. Details zu den verwendeten Kriterien werden im Anschluss an die Tabelle erörtert.

Tabelle 4-199: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom	Studienpopulation abweichend
Intervention	Jegliche Intervention	Intervention abweichend
Komparator	Nicht eingeschränkt	Nicht eingeschränkt
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS und rPFS berichtet und entsprechend definiert (Details siehe Abschnitt Endpunkte)</li> <li>und</li> <li>Angaben zum <i>Hazard Ratio</i> (inkl. 95 %-KI oder SE) müssen einer Vollpublikation entnehmbar sein (Details siehe Abschnitt Endpunkte)</li> </ul>	Endpunkte abweichend
Studientyp	RCT oder Meta-Analysen <sup>a</sup> basierend auf RCT	Abweichender Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
Publikationstyp	Vollpublikation verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält <sup>b</sup>	Publikationstyp abweichend
Sprache	Deutsch, Englisch	Sprache abweichend
<p>a: Meta-Analysen werden zur Überprüfung des identifizierten Studienpools sowie als Quelle für zusätzliche Informationen verwendet.</p> <p>b: Meta-Analysen, die auf Primärpublikationen verweisen, die dem CONSORT-Statement genügen, können als ergänzende Quelle herangezogen werden.</p> <p>ADT = Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>), CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials, KI = Konfidenzintervall, OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>), rPFS = radiographisches Progressionsfreies Überleben (<i>radiographic Progression-Free Survival</i>), RCT = randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>).</p>		

### Patientenpopulation

Es wurden Studien eingeschlossen, deren Teilnehmer an einem metastasierten Prostatakarzinom (mit Diagnose von Fernmetastasen (M1)) erkrankt waren. Hinsichtlich des Stadiums des Primärtumors (Tx) und des Lymphknotenbefalls (Nx) wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Die Surrogatvalidierung wird in der Population des metastasierten Prostatakarzinom durchgeführt. Es werden u.a. Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um mögliche Unterschiede in der Surrogateigenschaft zwischen hormonsensitiven und kastrationsresistenten Patienten zu untersuchen.

### Intervention

Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich der in der Studie verwendeten Interventionen vorgenommen. Einflüsse von Interventionen auf die Surrogateigenschaft werden im Ergebnisteil durch Heterogenitätsuntersuchungen untersucht und weitergehend erläutert.



**Komparator**

Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich des in der Studie verwendeten Komparators vorgenommen.

**Endpunkte**

Studien wurden eingeschlossen, wenn die Endpunkte „*radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)*“ und „*Gesamtüberleben (OS)*“ nachvollziehbar definiert bzw. operationalisiert aus einer Vollpublikation entnommen werden konnten. Angaben zum Hazard Ratio inkl. 95 %-Konfidenzintervall oder Standardfehler beider Endpunkte mussten entweder in der Primärpublikation berichtet oder in weiteren Publikationen veröffentlicht worden sein.

***Operationalisierung radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)***

Zeit zwischen Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung durch bildgebende Verfahren oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Dabei wurden bei Patienten eine radiographisch progressive Erkrankung diagnostiziert, wenn entweder eine Progression von Weichgewebeläsionen, gemessen mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), oder neue Knochenläsionen beim Knochen-Scan auftraten. Studien wurden bei abweichender Operationalisierung des Endpunkts eingeschlossen, sofern in weiteren Publikationen Daten zum rPFS für eine Operationalisierung entsprechend der hier verwendeten entnommen werden konnten.

***Operationalisierung Gesamtüberleben (OS)***

Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Studien wurden bei abweichender Operationalisierung des Endpunkts eingeschlossen, sofern in weiteren Publikationen Daten zum OS für eine Operationalisierung entsprechend der hier verwendeten Definition entnommen werden konnten.

**Studientyp**

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, um eine größtmögliche Ergebnissicherheit zu gewährleisten. Zudem wurden Meta-Analysen berücksichtigt, sofern die eingeschlossenen Studien den in Tabelle 4-199 gezeigten Einschlusskriterien entsprachen. Meta-Analysen werden zur Überprüfung des identifizierten Studienpools sowie als Quelle für zusätzliche Informationen verwendet.

**Studiendauer**

Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

**Publikationstyp**

Es wurden ausschließlich Vollpublikationen eingeschlossen, anhand derer eine Beurteilung der Patientencharakteristika, des Studiendesigns und der Interventionen sowie des Verzerrungspotenzials möglich ist.

**Sprache**

Publikationen mussten in englischer oder deutscher Sprache vorliegen.

#### 4.5.4.1.3 Informationsbeschaffung

##### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche zur Validierung von Surrogatendpunkten wurde auf der Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> gemäß den Vorgaben in den bibliographischen Literaturdatenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in *Cochrane-CENTRAL* zum Suchzeitpunkt 30.01.2020 durchgeführt. In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit jeglicher Intervention bei metastasiertem Prostatakrebs. Die verwendeten Suchbegriffe wurden dabei entsprechend weitläufig formuliert. Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation und des Studientyps zusammen. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* der validierte und in der Verfahrensordnung empfohlene Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach *Wong* verwendet (11). In *MEDLINE* wurde zusätzlich der *Cochrane*-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt (8). Weitere Einschränkungen z. B. bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung, wurden anhand der Suchstrategie nicht vorgenommen. Die vollständigen Suchstrategien sind samt Trefferzahlen in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche zur Validierung von Surrogatendpunkten sind in Abschnitt 4.5.4.2.1 zusammengefasst.

##### **Studienregistersuche**

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für die Validierung von Surrogatendpunkten berücksichtigt wurden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Registern *clinicaltrials.gov*, *EU-CTR*, *ICTRP* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* zum Suchzeitpunkt 10.12.2019 durchgeführt.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen.

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung und sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.5.4.2.1 beschrieben.

##### **Selektion relevanter Studien**

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Treffer wurden zunächst anhand von Titel/Abstract bzw. Registereintrag auf Grundlage der in Abschnitt 4.5.4.2.1 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext auf die gleiche Weise anhand der prädefinierten Kriterien erneut bewertet. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung eines weiteren Reviewers, diskutiert wurden. Lagen zu einer Studie mehrere Publikationen vor, so wurde als notwendiges

Kriterium geprüft, ob rPFS und OS zum selben Zeitpunkt (Datenschnitt) berichtet wurde. Nachrangig wurde geprüft, in welcher Publikation das längste Follow-Up dargestellt wurde.

#### 4.5.4.1.4 Statistische Methodik

Im Rahmen des „*Rapid Report A10-05 Surrogatendpunkte in der Onkologie*“ (111) werden verschiedene Methoden beschrieben, um die Validität von potenziellen Surrogaten zu demonstrieren. Diese grenzen sich nicht nur in Bezug auf methodische Verfahrenskonzepte, sondern teilweise auch auf zugrundeliegende Dateneigenschaften voneinander ab. Insgesamt kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass zur Validierung eines Surrogates vorzugsweise eine Meta-Analyse mehrerer randomisierter Studien herangezogen werden soll. Hierfür können mittels korrelations-basierter Methoden Korrelationsmaße auf Individual- und Studienebene berechnet werden, anhand derer – in Abhängigkeit der Stärke der Korrelation – die Surrogateigenschaft abgeleitet werden kann.

Außerdem eignet sich zum Nachweis der Surrogateigenschaft das STE-Konzept, das von Burzykowski & Buyse (112) vorgestellt wurde. Der STE entspricht dabei dem minimalen Effekt der Behandlung auf das Surrogat, der beobachtet werden muss, um mit ausreichender Sicherheit einen signifikanten Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt vorherzusagen.

Sowohl der meta-analytische Ansatz als auch das STE-Konzept basieren auf Berechnungen mit patientenindividuellen Daten (IPD). Da für die Berechnungen in der vorliegenden Nutzenbewertung keine IPD vorlagen, wird auf eine Methodik zurückgegriffen, die die Berechnung eines STE aus aggregierten Daten erlaubt. Speziell wird der STE mittels Metaregression mit zufälligen Effekten ermittelt. In einer von Autoren des IQWiG veröffentlichten Simulationsstudie wurde gezeigt, dass dieses Vorgehen in einer konservativen Schätzung des STE resultiert (13).

Für die Analyse wurde das Statistikprogramm R (Version 3.5.1) und das Paket *metafor* (Version 2.0.0) verwendet (113). Der verwendete Programmcode mit zugehöriger Ausgabe des Statistikprogramms sind in Modul 5 hinterlegt. Die Funktion *rma.uni* aus dem *metafor* Paket (114) ermöglicht die beschriebene, konservative Schätzung des STE mittels Metaregression mit zufälligen Effekten. Hierbei werden die einzelnen Studien anhand der Standardfehler (SE) des patientenrelevanten Endpunktes (OS) so gewichtet, dass Studien mit kleineren SE, und damit präziseren Schätzern, ein höheres Gewicht erhalten.

Die SE werden aus dem Konfidenzintervall des  $HR_{OS}$  berechnet. Im Metaregressionsmodell wird  $\log(HR_{OS})$  als abhängige Variable und  $\log(HR_{rPFS})$  als erklärende Variable verwendet (115). Für die Schätzung der Heterogenität wird die Methode nach DerSimonian-Laird verwendet. Die Ableitung des STE aus der Metaregression erfolgt anhand des 95%-Prädiktionsband der Regressionsgeraden. Dabei wird der Wert für  $\log(HR_{rPFS})$  ermittelt, bei dem die obere Grenze des 95% Prädiktionsbandes von negativ nach positiv wechselt. Der erhaltene Wert kann durch die Exponentialfunktion wieder auf die Hazard-Ratio-Skala rücktransformiert werden und ergibt den STE. Liegt die obere Grenze des 95%-KI des  $HR_{rPFS}$  für eine Studie im metastasiertem Prostatakarzinom unterhalb des so erhaltenen STE, kann mit großer Sicherheit davon ausgegangen

werden, dass sich für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der jeweiligen Analyse ebenfalls ein signifikanter Unterschied ergeben wird.

Bei der Untersuchung von Quellen potentieller Heterogenität wird folgendermaßen vorgegangen (115): Es werden Metaregressionsmodelle mit zufälligen Effekten berechnet, die zusätzlich zu  $\log(\text{HR}_{\text{rPFS}})$  weitere Variablen berücksichtigen. Die Bewertung erfolgt anhand der sich ergebenden Schätzer inklusive SE und p-Wert, die Ergebnisse der Modelle werden in Abschnitt 4.5.4.2.7 dargestellt. Tabelle 4-200 gibt einen detaillierten Überblick über die durchgeführten Analysen.

Tabelle 4-200: Übersicht der durchgeführten Analysen

Analyse	Studien
Gesamt	Studienpool gesamt
Untersuchungen der verbleibenden Heterogenität <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Phase des metastasierten Prostatakarzinoms (Studie mit kastrations-resistenten Patienten ja vs. nein)</li> <li>• Intervention nach Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem (ATC)-Klassifikation</li> <li>• Medianes Alter der eingeschlossenen Patienten (als kontinuierliche Variable)</li> <li>• Mediane Nachbeobachtungszeit der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnittes (als kontinuierliche Variable)</li> <li>• Startjahr der Rekrutierung (kontinuierliche Variable)</li> <li>• Primärer Endpunkt der Studie (rPFS vs. OS vs. andere)</li> <li>• Studien-Cluster</li> </ul>
<p>a: Für die Untersuchung der Heterogenität wurden Metaregressionsmodelle mit zufälligen Effekten berechnet, die als erklärende Variable <math>\log(\text{HR}_{\text{rPFS}})</math> und zusätzlich die angegebenen Variablen einzeln und ggf. in Kombination berücksichtigen.</p> <p>ATC =Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch, rPFS = radiographisches Progressionsfreies Überleben (<i>radiographic Progression Free Survival</i>), OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>).</p>	

#### 4.5.4.2 Ergebnisse der Surrogatvalidierung

##### 4.5.4.2.1 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

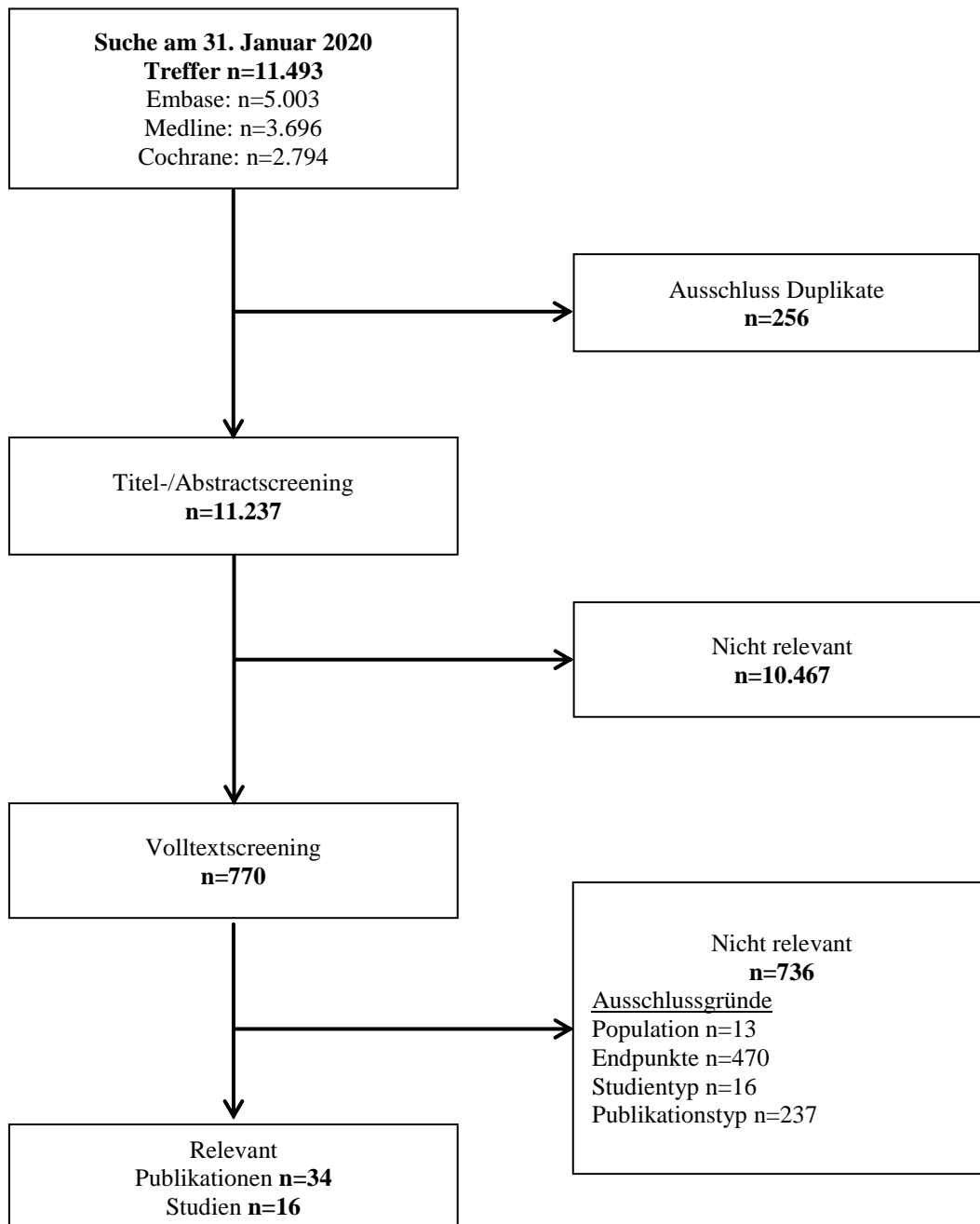


Abbildung 282: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten wurde wie in Abschnitt 4.5.4.1.3 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 30.01.2020). Die Suche ergab zum

Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 11.493 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=256) wurden die verbleibenden 11.237 Publikationen gemäß den genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 10.467 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 770 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Tabelle 4-195 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 34 Publikation den vorgegebenen Anforderungen. Die weiteren im Volltext gesichteten 736 Publikationen wurden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt gemäß Anhang 4-C und sind aufgrund der hohen Trefferzahl in einer separaten Referenz abgelegt (116). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten ergab somit 34 relevante Publikationen, die sich auf 16 Studien beziehen.

#### **4.5.4.2.2 Studien aus der Suche in Studienregistern**

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für die Validierung von Surrogatendpunkten berücksichtigt wurden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Registern *clinicaltrials.gov*, *EU-CTR*, *ICTRP* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* zum Suchzeitpunkt 10.12.2019 durchgeführt.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen.

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung und sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B dokumentiert. Die Ausschlussgründe gemäß Anhang 4-C und 4-D sind aufgrund der hohen Trefferzahl in einer separaten Referenz abgelegt (116).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-201: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCTs zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Link zum Eintrag <sup>a</sup> )	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status <sup>b</sup> (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT01234311 (10TASQ10)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234311</a>	ja	abgeschlossen
NCT01972217 (D081DC00008)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972217</a>	ja	laufend
NCT00676650 (A6181120)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676650">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676650</a>	ja	abgebrochen
NCT00974311 (AFFIRM)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311</a>	ja	abgeschlossen
NCT02485691 (LPS14201)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691</a>	ja	laufend
NCT00638690 (COU-AA-301)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638690</a>	ja	abgeschlossen
NCT00887198 (COU-AA-302)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887198">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887198</a>	ja	abgeschlossen
NCT01193257 (ELM PC-5)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193257</a>	ja	abgeschlossen
NCT01193244 (ELM-PC 4)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193244</a>	ja	abgeschlossen
NCT02043678 (ERA 223)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043678</a>	ja	laufend
NCT01715285 (LATITUDE)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715285</a>	ja	laufend
NCT02489318 (TITAN)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318</a>	ja	laufend

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Link zum Eintrag <sup>a</sup> )	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status <sup>b</sup> (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT01212991 (PREVAIL)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991</a>	nein	abgeschlossen
NCT01485861 (GO27983)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485861</a>	nein	laufend
NCT02023697 (BAY88-8223/16507)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023697</a>	ja	abgeschlossen
NCT02582749 (HCRN GU13-170)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582749</a>	nein	abgebrochen
NCT02257736 (CR105505)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736</a>	nein	laufend
NCT02961257 (CABASTY)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961257</a>	nein	laufend
NCT02294461 (9785-CL-0232)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294461</a>	nein	laufend
NCT03732820 (D081SC00001)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732820</a>	nein	laufend
NCT02987543 (D081DC00007)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543</a>	nein	laufend
NCT04089553 (D8731C00001)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089553</a>	nein	laufend
ACTRN12617001590358	ICTRP <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001590358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001590358</a>	nein	laufend
NCT02034552 (16544)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552</a>	nein	abgeschlossen
NCT01057810 (CA184-095)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057810</a>	nein	abgeschlossen



## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Link zum Eintrag <sup>a</sup> )	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status <sup>b</sup> (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT00861614 (CA184-043)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861614</a>	nein	abgeschlossen
NCT02279862 (CA184-437)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279862</a>	nein	abgeschlossen
NCT04100018 (CA209-7DX)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100018</a>	nein	laufend
NCT02985957 (CA209-650)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985957</a>	nein	laufend
NCT03784755 (PR20)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784755</a>	nein	laufend
NCT03764540 (MP-02-2018-7545)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540</a>	nein	laufend
JPRN-JapicCTI-173574	ICTRP <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173574</a>	nein	abgeschlossen
JPRN-JapicCTI-173573	ICTRP <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173573">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173573</a>	nein	laufend
NCT02975934 (CO-338-063)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934</a>	nein	laufend
NCT02825628 (ODX-003)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825628</a>	nein	laufend
NCT03706365 (13Y-MC-JPCM)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706365</a>	nein	laufend
NCT02194842 (EORTC-1333-GUCG)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842</a>	nein	laufend
NCT02195479 (NCT02195479)	ICTRP <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6txnfv">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6txnfv</a>	nein	laufend

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Link zum Eintrag <sup>a</sup> )	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status <sup>b</sup> (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT03072238 (CO39303)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072238</a>	nein	laufend
NCT03327662 (CR-CTSU/2015/10054)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327662</a>	nein	laufend
NCT02057666 (8-55-58102-003)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057666</a>	nein	abgebrochen
NCT01732549 (8-55-58102-002)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732549">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732549</a>	nein	abgebrochen
NCT03748641 (CR108534)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748641</a>	nein	laufend
NCT03520478 (SHR-3680-III-HSPC)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520478</a>	nein	laufend
NCT04102124 (SHR3680-SHR3162-II- CRPC)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102124</a>	nein	laufend
2017-003189-29 (ONCO-01-2017)	EU CTR <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003189-29">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003189-29</a>	nein	laufend
NCT03834519 (KEYLYNK-010)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834519</a>	nein	laufend
NCT03834506 (MK-3475-921)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834506</a>	nein	laufend
NCT03834493 (KEYNOTE-641)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834493</a>	nein	laufend
PER-096-10	ICTRP <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-096-10">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-096-10</a>	nein	abgeschlossen
PER-097-10	ICTRP <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-097-10">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-097-10</a>	nein	abgeschlossen
NCT02893917 (NCI-2016-01346)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893917</a>	nein	laufend

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Link zum Eintrag <sup>a</sup> )	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status <sup>b</sup> (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT03517969 (NCI-2018-00790)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517969</a>	nein	laufend
NCT01553188 (12-C-0079)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553188</a>	nein	abgeschlossen
NCT02692976 (NaturalDCformCRPC)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692976</a>	nein	abgeschlossen
NCT00519285 (EFC6546)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519285</a>	nein	abgeschlossen
NCT01308580 (EFC11785)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308580</a>	nein	abgeschlossen
NCT01718353 (CABAZL06056)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718353</a>	nein	abgeschlossen
NCT02379390 (LPS14022)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379390</a>	nein	abgebrochen
NCT01360840 (EMR 62242-006)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360840</a>	nein	abgeschlossen
NCT02685397 (PCS IX)	clinicaltrials.gov, ICTRP, <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397</a>	nein	laufend
NCT02105675 (SP001)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105675</a>	nein	abgeschlossen
NCT03879122 (CA209-9HX)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879122</a>	nein	laufend
NCT02036060 (ABIDO)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036060</a>	nein	laufend
NCT02933801 (SAKK 08/16)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933801</a>	nein	laufend

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Link zum Eintrag <sup>a</sup> )	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status <sup>b</sup> (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT01707966 (SAKK 08/11)	clinicaltrials.gov, EU CTR, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707966</a>	nein	abgeschlossen
ChiCTR1900024895	ICTRP <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024895">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024895</a>	nein	laufend
NCT03696186 (STAMP)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696186</a>	nein	laufend
NCT03143322 (UC-0107/1603)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143322</a>	nein	laufend
2013-004879-13 (UKF2013/12)	EU CTR, ICTRP, PharmNetBund <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004879-13">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004879-13</a>	nein	abgeschlossen
NCT02484339	clinicaltrials.gov <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484339</a>	nein	unbekannt
NCT03173859 (70/3/14073)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859</a>	nein	laufend
NCT03556904 (HUM00138918)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904</a>	nein	laufend
NCT01706458 (A534260)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706458</a>	nein	laufend
NCT00661492 (06-118)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661492</a>	nein	abgeschlossen
NCT03356444 (2017-16)	clinicaltrials.gov, ICTRP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356444</a>	nein	laufend

a: Link zum Studienregistereintrag auf clinicaltrials.gov, falls vorhanden. Ansonsten Link zum entsprechenden Eintrag auf EU-CTR oder ICTRP.

b: Angaben zum Status basieren in der Regel auf dem entsprechenden Registereintrag auf clinicaltrials.gov. Lag kein entsprechender Eintrag vor, wurde in weiteren Registereinträgen nach aktuellen Statusangaben recherchiert.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*).

**4.5.4.2.3 Resultierender Studienpool: RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten**

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-202) gibt einen Überblick über die Quellen, auf deren Basis die Studien im Studienpool identifiziert wurden und auf Grundlage welcher Veröffentlichungen die hier vorliegenden Daten extrahiert wurden.

Tabelle 4-202: Studienpool – RCTs zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS

Studie	verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation zur Datenextraktion <sup>b</sup> (ja/nein [Zitat])	Weitere Publikationen <sup>b</sup> (ja/nein [Zitat])
AFFIRM (NCT00974311)	Ja	ja (117)	ja
BAY88-8223/16507 (NCT02023697)	ja	ja (123)	nein
CARD (NCT02485691)	Ja	ja	nein
COMET-2 (NCT01522443)	ja <sup>c</sup>	ja	nein
COU-AA-301 (NCT00638690)	Ja	ja	ja
COU-AA-302 (NCT00887198)	ja <sup>d</sup>	ja (132)	ja
ELM-PC 4 (NCT01193244)	Ja	ja (137)	nein
ELM PC-5 (NCT01193257)	Ja	ja (138)	nein
ERA 223 (NCT02043678)	Ja	ja (139)	nein
GETUG AFU-15 (NCT00104715)	ja <sup>c</sup>	ja <sup>e</sup> (83)	ja (80)
LATITUDE (NCT01715285)	ja <sup>d</sup>	ja (140)	ja (141) (142) (143)
TITAN (NCT02489318)	ja <sup>d</sup>	ja (35)	nein
NCT00385827	ja <sup>c</sup>	ja	nein

Studie	verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation zur Datenextraktion <sup>b</sup> (ja/nein [Zitat])	Weitere Publikationen <sup>b</sup> (ja/nein [Zitat])
		(144)	
NCT00676650	Ja	ja (152)	nein
NCT01234311	Ja	Ja (145)	nein
NCT01972217	Ja	Ja (146)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste.

b: Lagen für eine Studie mehrere Publikationen vor, so wurde geprüft in welcher Publikation rPFS und OS mit dem längsten Follow-up berichtet wurde. Weiter wurde geprüft ob rPFS und OS zum selben Zeitpunkt analysiert wurden.

c: Registereintrag auf clinicaltrials.gov ist vorhanden, jedoch wurde im Rahmen der Selektion der Studienregistereinträge diese Studie aufgrund der angelegten Kriterien nicht identifiziert. Ausschlussgrund war immer "Endpunkte", da die im Eintrag enthaltenen Informationen rPFS nicht eindeutig als einen Endpunkt in der Studie definierten.

d: Studie, für die Janssen-Cilag Sponsor war.

OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*), rPFS: radiographisches Progressionsfreies Überleben (*radiographic Progression-Free Survival*), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*).

Quelle: (80, 117, 123-126, 132, 137-139, 144-147)

#### 4.5.4.2.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien – RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten

Tabelle 4-203 gibt einen Überblick über zentrale Charakteristika der eingeschlossenen Studien wie Studiendesign, Population, Intervention, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Durchführung und der Operationalisierung der relevanten Endpunkte wie in den zugehörigen Primärpublikationen beschrieben.

Der Studienpool basiert auf 16 Studien mit insgesamt 13.096 Patienten mit metastasierten Prostatakarzinom. Alle eingeschlossenen Studien sind RCT, von denen 4 offen und 12 doppelblind durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte in aller Regel 1:1. Vier der 16 Studien wurde 2:1 randomisiert und eine Studie 1:1:1. Drei Studien mit insgesamt 2.636 Patienten wurden im mHSPC durchgeführt, während 13 Studien Patienten in mCRPC Stadien eingeschlossen hatten (insgesamt 10.460 Patienten). In allen Studien wurde eine medikamentöse oder chirurgische ADT durchgeführt. Der Mittelwert der medianen Beobachtungszeit basierend auf 14 Studien liegt bei 20,65 Monaten.

Für die eingeschlossenen Studien wurde sichergestellt, dass ausschließlich Daten mit konsistenter Operationalisierung der Endpunkte rPFS und OS in die Analysen eingehen.

Tabelle 4-203: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
1 AFFIRM, NCT00974311 Scher et al. 2012	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von 69 Jahren (Median) mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 2	Enzalutamid (n=800) vs. Placebo (n=399)  ATC-Code: L02B	<u>Behandlung:</u> 8,3 Monate (Enzalutamid, Median)  <u>Beobachtung:</u> 14,4 Monate (Median)	<u>Ort:</u> 156 Studienzentren in 15 Ländern  <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 09/2009-11/2010	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache  <u>Radiologisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit bis zum ersten objektiven Nachweis der radiographischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache
2 BAY88-8223/16507, NCT02023697 Sternberg et al. 2020	RCT, offen, parallel	Männer im Alter von ca. 71 Jahren (Median) mit einem ECOG-PS 0 - 2 und einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom	Radium-223 in der Standarddosierung (55 kBq/kg über maximal 6 Zyklen) (n=130) vs. Radium-223 in der Hochdosierung (88 kBq/kg über maximal 6 Zyklen) (n=130) vs.	<u>Behandlung:</u> Maximal 12 Monate  <u>Beobachtung:</u> ca. 14 Monate	<u>Ort:</u> 63 Studienzentren in 16 Ländern (USA und außerhalb)  <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 03/2014-08/2015	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Behandlung bis zum Tod jeglicher Ursache  <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur radiographischen Progression oder zum

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie (ggf. Studien- kurzname)	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)
			Radium-223 im verlängerten Therapieschema (55 kBq/kg über maximal 12 Zyklen) (n=131)  ATC-Code: V10X			Tod jeglicher Ursache
3  CARD, NCT02485691 de Wit et al. 2019	RCT, offen, parallel	Männer im Alter von 70 Jahren (Median) mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 2	Cabazitaxel (n=129) vs. Inhibitor, der auf die Androgen-Signalisierung abzielt (Abirateron oder Enzalutamid) (n=126)  ATC-Code: L01C	<u>Behandlung:</u> ca. 5 Monate (Cabazitaxel, Median) <u>Beobachtung:</u> 9,2 Monate (Median)	<u>Ort:</u> 62 Studienzentren in 13 Europäischen Ländern <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 11/2015-11/2018	<u>Gesamtüberleben:</u> Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Radiographisches Progressionsfreies Überleben:</u> Zeitspanne von der Randomisierung bis zur objektiven Tumorprogression, der Progression der Knochenläsionen oder der Tod
4  COMET-2, NCT01522443 Basch et al. 2019	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von 65 Jahren (Median) mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und	Cabozantinib (n=61) vs. Mitoxantron-Prednison (n=58)	<u>Behandlung:</u> ca. 3,5 Monate (Cabozantinib, Median) <u>Beobachtung:</u>	<u>Ort:</u> Multizentrisch (USA, Kanada, Vereinigtes Königreich, Irland,	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Randomisierung bis



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
		Knochenmetastasen	ATC-Code: L01X	k. A.	Australien) <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 03/2014-07/2014	zum Tod jeglicher Ursache <u>Progressionsfreies Überleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache
5 COU-AA-301, NCT00638690 Fizazi et al. 2012	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von ca. 69 Jahren (Median) mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 1	Abirateronacetat + Prednison (n=797) vs. Placebo+ Prednison (n=398)  ATC-Code: L02B	<u>Behandlung:</u> 7,4 Monate (Abirateronacetat + Prednison, Median) <u>Beobachtung:</u> 20,2 Monate (Median)	<u>Ort:</u> 147 Studienzentren in 13 Ländern <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 05/2008-07/2009	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiographischen Progression oder zum Tod
6 COU-AA-302, NCT00887198 Rathkopf et al. 2014	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von ca. 71 Jahren (Median) mit einem Chemotherapie- naiven, metastasierten	Abirateronacetat + Prednison (n=546) vs. Placebo+ Prednison	<u>Behandlung:</u> 13,8 Monate (Abirateronacetat + Prednison, Median)	<u>Ort:</u> 151 Studienzentren in 12 Ländern <u>Zeitraum der</u>	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Randomisierung bis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
		kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 1	(n=542) ATC-Code: L02B	<u>Beobachtung:</u> 27,1 Monate (Median)	<u>Studienaufnahme:</u> 04/2009-06/2010	zum Tod jeglicher Ursache <u>Radiologisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Progression oder zum Tod
7 ELM-PC 4, NCT01193244 Saad et al. 2015	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von ca. 71 Jahren (Median) mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 1	Orteronel + Prednison (n=781) vs. Placebo + Prednison (n=779) ATC-Code: L02B	<u>Behandlung:</u> 10,1 Monate (Orteronel + Prednison, Median) <u>Beobachtung:</u> 20,7 Monate (Orteronel + Prednison, Median)	<u>Ort:</u> 324 Studienzentren (421 in Europa, 170 in Nordamerika, 190 in der übrigen Welt) <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 10/2010-06/2012	<u>Gesamtüberleben:</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben:</u> Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Progression oder Tod jeglicher Ursache
8 ELM PC-5, NCT01193257 Fizazi et al. 2015	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von ca. 69 Jahren (Median) mit einem progressiven, metastasierten	Orteronel + Prednison (n=734) vs. Placebo+ Prednison (n=365)	<u>Behandlung:</u> 5,7 Monate (Orteronel + Prednison, Median)	<u>Ort:</u> 260 Studienzentren in 42 Ländern <u>Zeitraum der</u>	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Randomisierung bis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>	
		kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 2	ATC-Code: L02B	<u>Beobachtung:</u> 10,6 Monate (Orteronel + Prednison, Median)	<u>Studienaufnahme:</u> k. A. -05/2013	zum Tod jeglicher Ursache <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt	
9	ERA 223, NCT02043678 Smith et al. 2019	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von 71 Jahren (Median) mit einem chemotherapie- naiven, kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen einem ECOG-PS von 0 - 1	Radium-223 + Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon (n=401) vs. Placebo + Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon (n=405)  ATC-Code: V10X	<u>Behandlung:</u> ca. 6 Monate <u>Beobachtung:</u> ca. 21 Monate (Median)	<u>Ort:</u> 165 Studienzentren in 19 Ländern <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 03/2014-08/2016	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Radiologisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
10 GETUG AFU-15 NCT00104715 Gravis et al. 2013	RCT, offen, parallel,	Männer im Alter von ca. 63 Jahren (Mittelwert) mit einem nicht- kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 2	Docetaxel + ADT (n = 192) vs. ADT (n = 193)  ATC-Code: L01C	<u>Behandlung:</u> 9x dreiwöchige Zyklen (Median) <u>Beobachtung:</u> 50 Monate (Median)	29 Zentren in Frankreich und 1 Zentrum in Belgien	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit zwischen Randomisierung und Tod, unabhängig der Ursache <u>Klinisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit bis zur klinischen Progression oder zum Tod
11 LATITUDE, NCT01715285 Fizazi et al. 2017	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von ca. 68 Jahren (Median) mit einem neu-diagnostiziertem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom mit Hochrisiko- Prognosefaktoren und einem ECOG-PS von 0 - 2	Abirateron + Prednison (n=597) vs. Placebo (n=602)  ATC-Code: L02B	<u>Behandlung:</u> 24 Monate (Abirateron + Prednison, Median) <u>Beobachtung:</u> 30,4 Monate (Median)	<u>Ort:</u> 236 Studienzentren in 36 Ländern (Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Kanada und Lateinamerika) <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 12/2013-12/2014	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Radiologisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Progression nach Studiendefinition oder zum Tod jeglicher Ursache

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
12 TITAN, NCT02489318 Chi et al. 2019	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von ca. 69 Jahren (Median) mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 1	Apalutamid + ADT (n = 525) vs. Placebo + ADT (n = 527)  ATC-Code: L02B	<u>Behandlung:</u> 20,5 Monate (Apalutamid + ADT, Median) <u>Beobachtung:</u> 22,7 Monate (Median)	Multizentrisch in 23 Ländern an 260 Zentren (Russland, Ukraine, China, Brasilien, USA, Süd-Korea, Japan, Türkei, Mexiko, Argentinien, Großbritannien, Italien, Tschechien, Kanada, Ungarn, Spanien, Polen, Deutschland, Frankreich, Schweden, Israel, Australien, Rumänien)  10/2015-laufend	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Zeichen eines Progresses oder Tod, je nachdem was zuerst eintritt
13 NCT00385827 Fizazi et al. 2012	RCT, offen, parallel	Männer im Alter von 69 Jahren (Median) mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 2	Siltuximab + Mitoxantron/ Prednison (n=48) vs. Mitoxantron/ Prednison (n=49)  ATC-Code: L01D	<u>Behandlung:</u> ca. 2 - 3 Monate (Siltuximab + Mitoxantron/ Prednison, Median) <u>Beobachtung:</u> k. A.	<u>Ort:</u> 31 Studienzentren <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 10/2006-02/2008	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit vom Beginn der Behandlung und/oder Randomisierung bis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
						zum Tod jeglicher Ursache <u>Radiologisches progressionsfreies Überleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Zeichen eines Progresses oder Tod
14 NCT00676650 Michaelson et al. 2014	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von ca. 68 Jahren (Median) mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einem ECOG-PS 0 - 1	Sunitinib + Prednison/Prednisolon (n=584) vs. Placebo + Prednison/Prednisolon (n=289)  ATC-Code: L01X	<u>Behandlung:</u> ca. 3 Monate (Sunitinib + Prednison/ Prednisolon, Median) <u>Beobachtung:</u> 8,7 Monate (Median)	<u>Ort:</u> 152 Studienzentren in 22 Ländern <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 07/2008-08/2010	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod <u>Progressionsfreies Überleben</u> Zeit von der Randomisierung bis zum ersten objektiven Nachweis der radiographischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt
15 NCT01234311 Sternberg et al. 2016	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von 71 Jahren (Median)	Tasquinimod (n=832)	<u>Behandlung:</u> ca. 4,5 Monate	<u>Ort:</u> 241 Studienzentren	<u>Gesamtüberleben</u> Zeit von der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
		mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom	vs. Placebo (n=413)  ATC-Code: L01X	(Tasquinimod, Median)  <u>Beobachtung:</u> 30,0 Monate (Tasquinimod, Median)	in 37 Ländern (Europa, Australien, Amerika, Asien)  <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 06/2011-12/2012	Randomisierung bis zum Tod  <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u>  Zeit von der Randomisierung bis zu einer radiographischen Progression inkl. skeletalen Ereignissen aufgrund von bösartiger Tumorprogression oder Tod jeglicher Ursache
16 NCT01972217 Clarke et al. 2018	RCT, doppelblind, parallel	Männer im Alter von ca. 70 Jahren (Median) mit einem ECOG-PS 0 - 2 und einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom unabhängig vom Homologen Rekombinationsreparatur (HRR) - Mutationsstatus	Olaparib + Abirateron + Prednison/Prednisolon (n=71)  vs. Placebo + Abirateron + Prednison/Prednisolon (n=71)  ATC-Code: L10X	<u>Behandlung:</u> ca. 10 Monate (Olaparib, Median)  <u>Beobachtung:</u> 15,9 Monate (Median)	<u>Ort:</u> 41 Studienzentren in 11 Ländern (Europa und Nordamerika)  <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 11/2014-07/2015	<u>Gesamtüberleben</u>  Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache  <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u>  Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
						Progression oder zum Tod jeglicher Ursache
ADT = Androgenentzugstherapie ( <i>Androgen Deprivation Therapy</i> ), ca. = circa, ECOG-PS = <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> , HRR = homologe Rekombinationsreparatur ( <i>Homologous Recombination Repair</i> ), k. A. = keine Angabe, RCT = Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> ), vs. = versus, z. B. = zum Beispiel						



**4.5.4.2.5 Übersicht der Studienergebnisse**

Die folgende Tabelle 4-204 gibt einen Überblick über die Behandlung in den beiden Studienarmen und stellt die zugehörigen HRs und Konfidenzintervalle von rPFS und OS aus den Originalpublikationen dar. Auf Grundlage dieser Daten wurden die Analysen auf Ebene des gesamten Studienpools als auch sämtliche Heterogenitätsanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-204: Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten OS und rPFS

#	Studie (ggf. Studienkurzname)	Intervention A	Intervention B	HR <sub>rPFS</sub> [95%-KI]	HR <sub>OS</sub> [95%-KI]
1	AFFIRM (NCT00974311)	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT	0,4 [0,35; 0,47]	0,63 [0,53; 0,75]
2a	BAY88-8223/16507 (NCT02023697)	Radium-223 (hohe Dosierung)	Radium-223 (Standarddosierung)	0,97 [ 0,81; 1,17] <sup>b</sup>	1,08 [0,89; 1,3] <sup>b</sup>
2b	BAY88-8223/16507 (NCT02023697)	Radium-223 (verlängertes Therapieschema)	Radium-223 (Standarddosierung)	1,06 [0,8; 1,4] <sup>b</sup>	1,00 [0,74; 1,34] <sup>b</sup>
3	CARD (NCT02485691)	Cabazitaxel	ADT	0,54 [0,4; 0,73]	0,64 [0,46; 0,89]
4	COMET-2 (NCT01522443)	Cabozantinib	Mitoxantron	0,74 [0,41; 1,34]	0,7 [0,44; 1,1]
5	COU-AA-301 (NCT00638690)	Abirateron + ADT	Placebo + ADT	0,66 [0,58; 0,76]	0,74 [0,64; 0,86]
6	COU-AA-302 (NCT00887198)	Abirateron + ADT	Placebo	0,52 [0,45; 0,61]	0,79 [0,66; 0,95]
7	ELM-PC 4 (NCT01193244)	Orteronel + ADT	Placebo	0,7 [0,5; 0,8]	0,92 [0,79; 1,08]
8	ELM PC-5 (NCT01193257)	Orteronel + ADT	Placebo	0,76 [0,653; 0,885]	0,886 [0,739; 1,062]
9	ERA 223 (NCT02043678)	Abirateron oder Radium-223	Placebo	1,152 [0,96; 1,383]	1,195 [0,95; 1,505]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Studie (ggf. Studienkurzname)	Intervention A	Intervention B	HR <sub>rPFS</sub> [95%-KI]	HR <sub>OS</sub> [95%-KI]
10	GETUG AFU-15 (NCT00104715)	Docetaxel + ADT	ADT	0,75 [0,59; 0,94]	1,01 [0,75; 1,36]
11	LATITUDE (NCT01715285)	Abirateron + ADT	Placebo + ADT	0,47 [0,39; 0,55]	0,62 [0,51; 0,76]
12	TITAN (NCT02489318)	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT	0,48 [0,39; 0,60]	0,67 [0,51; 0,89]
13	NCT00385827	Mitoxantron + ADT	Siltuximab + ADT	1,72 [1,01; 2,93]	1,45 [0,79; 2,68]
14	NCT00676650	Sunitinib + ADT	Placebo + ADT	0,725 [0,591; 0,891]	0,914 [0,762; 1,097]
15	NCT01234311	Tasquinimod	Placebo	0,639 [0,544; 0,751]	1,097 [0,938; 1,282]
16	NCT01972217	Olaparib + ADT	Placebo + ADT	0,65 [0,44; 0,97]	0,91 [0,6; 1,38]
<p>a: Angabe 90%-KI gemäß Primärpublikation.  b: Angabe 80%-KI gemäß Primärpublikation.  ADT = Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>), HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, OS = Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>), rPFS = radiographisches Progressionsfreies Überleben (<i>radiographic Progression-Free Survival</i>)  Quelle: (80, 117, 123-126, 132, 137-139, 144-147)</p>					

**4.5.4.2.6 Verzerrungspotential auf Studienebene**

Tabelle 4-205: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs zur Validierung von rPFS als Surrogat für OS

#	Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandelnde Personen			
1	AFFIRM (NCT00974311)	Ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig
2	BAY88-8223/16507 (NCT02023697)	Unklar	nein	nein	nein	ja	nein	hoch
3	CARD (NCT02485691)	Unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
4	COMET-2 (NCT01522443)	Ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig
5	COU-AA-301 (NCT00638690)	ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig
6	COU-AA-302 (NCT00887198)	ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig
7	ELM-PC 4 (NCT01193244)	ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig
8	ELM PC-5 (NCT01193257)	unklar	unklar	Ja	ja	unklar	ja	hoch
9	ERA 223 (NCT02043678)	ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig
10	GETUG AFU-15 (NCT00104715)	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
11	LATITUDE (NCT01715285)	ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12	TITAN (NCT02489318)	ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig
13	NCT00385827	unklar	nein	nein	nein	ja	nein	hoch
14	NCT00676650	ja	unklar	Ja	ja	ja	nein	hoch
15	NCT01234311	ja	ja	Ja	ja	ja	unklar	niedrig
16	NCT01972217	ja	ja	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (80, 117, 123-126, 132, 137-139, 144-147)								

**Beurteilung der Aussagesicherheit der vorliegenden Validierungsstudie**

Im Folgenden wird anhand der im IQWiG *Rapid Report* angegebenen Kriterien eine Beurteilung der Aussagesicherheit der vorliegenden Surrogatvalidierung vorgenommen (111). Folgende Kriterien werden dabei berücksichtigt:

1. Verwendetes Verfahren
2. Analysen zur Robustheit und Generalisierbarkeit
3. Datengrundlage
4. Eingrenzung der Indikation und / oder Schweregrade
5. Eingrenzung der Interventionen
6. Endpunktdefinitionen

Zu 1.: Im IQWiG *Rapid Report* wird für die Durchführung einer Surrogatvalidierung ein meta-analytischer Ansatz basierend auf Individualdaten und das STE Konzept empfohlen. Für die vorliegende Validierungsstudie liegen keine Individualdaten vor, sodass auf die aggregierten Daten aus Publikationen zurückgegriffen wird. Die Auswertung erfolgt mittels Metaregression mit zufälligen Effekten. Für dieses Verfahren gibt es Publikationen in der Fachliteratur, die zeigen, dass damit eine konservative Schätzung des STE möglich ist, wenn keine Individualdaten zur Verfügung stehen (13).

Zu 2.: In der vorliegenden Validierungsstudie wurden Untersuchungen zur Erklärung der verbleibenden Heterogenität und Robustheit durchgeführt.

Zu 3.: Zur Identifikation von geeigneten Studien wurde eine systematische Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken und in Studienregistern durchgeführt. Es wurden nur RCT in die Validierungsstudie eingeschlossen.

Zu 4.: Da eine Validierung im metastasierten Prostatakarzinom erfolgt, untersuchen die identifizierten Studien zwei angrenzende Patientenpopulationen des Prostatakarzinoms. Sowohl die hormonsensitiven und metastasierten, als auch die kastrationsresistenten und metastasierten Patienten befinden sich in der palliativen Behandlungssituation, somit gilt für beide das vorrangige Therapieziel, die weitere Progression der Erkrankung zu verzögern. Darüber hinaus wird im Folgenden die Homogenität der Daten demonstriert, sodass von einer ausreichenden Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien ausgegangen werden kann.

Zu 5.: Da keine wirkstoff-spezifische Validierung von rPFS erfolgt, untersuchen die identifizierten Studien für die Surrogatvalidierung verschiedene Interventionen im metastasierten Prostatakarzinom. Insbesondere nach Ausschluss einer Studie (NCT01234311) aus dem gesamten Studienpool ergeben die durchgeführten Analysen keinen Hinweis auf verbleibende unerklärte Heterogenität (s. u.).

Zu 6.: Für die vorliegende Validierungsstudie liegen eindeutige Definitionen für die Endpunkte OS und rPFS vor. Bei der Extraktion der Daten aus den identifizierten Studien erfolgte eine Überprüfung dieser Definitionen.

In der Gesamtschau liegt insgesamt beim Kriterium (5) eine Einschränkung der Aussagesicherheit vor. Zusammenfassend liegt somit in einem Kriterium eine Abweichung von der höchstmöglichen Aussagesicherheit vor. Durch diese Abweichung ergibt sich formal eine eingeschränkte Aussagesicherheit für die vorliegende Validierungsstudie.

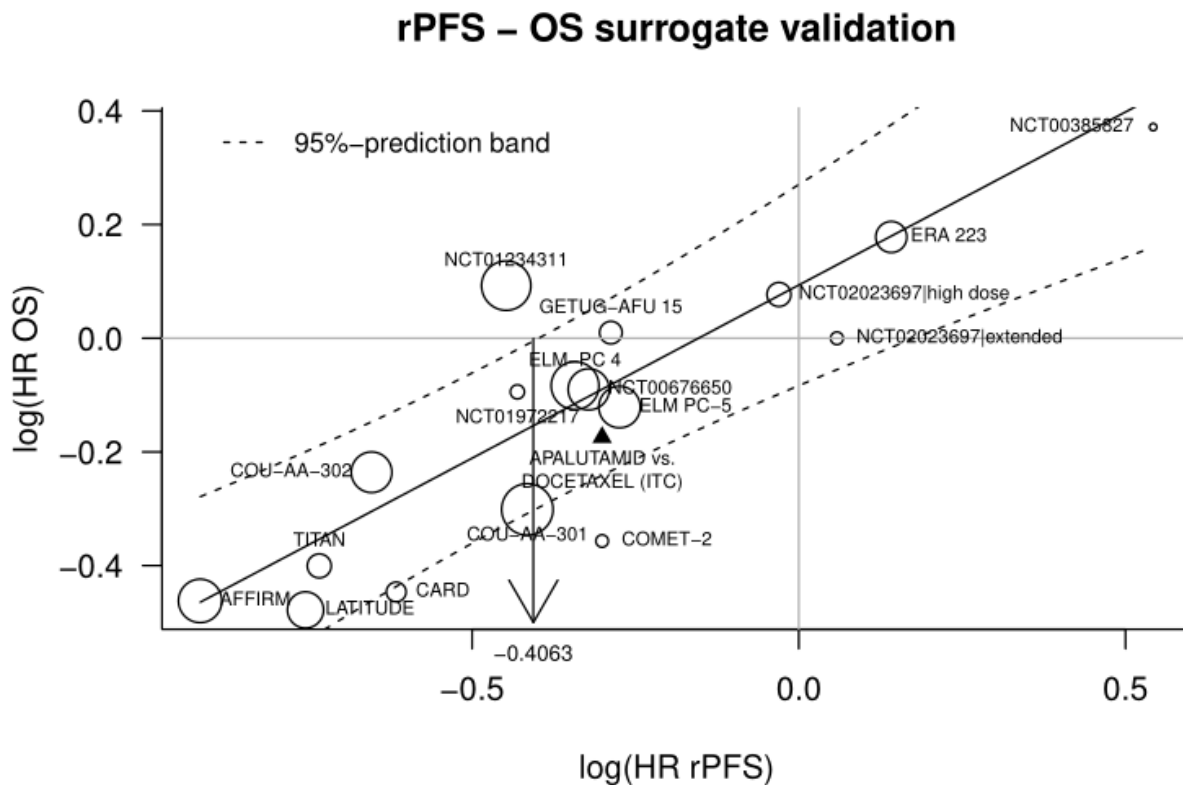
#### 4.5.4.2.7 Ergebnisse der statistischen Analysen

Im ersten Schritt wird die Korrelation nach Pearson zwischen dem Surrogat und dem patientenrelevanten Endpunkt berechnet, diese beträgt im vorliegenden Studienpool 0,88 [0,69;0,96]. Damit liegt eine mittlere Korrelation vor, welche laut dem IQWiG Rapid Report zu Surrogatendpunkten die Anwendung des STE Konzepts erfordert. Wie in Abschnitt 4.5.4.1.4 beschrieben, wird eine Meta-Regression mit anschließenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Eine Gesamtübersicht befindet sich in der Tabelle 4-206 inklusive Details zu den Sensitivitätsanalysen.

Spalte (1) zeigt das Hauptmodell mit  $\log(rPFS)$  als alleinigen Moderator, dieser beträgt 0,6090 und ist mit  $p < 0,0001$  signifikant von Null verschieden. Spalte (2) erweitert das Hauptmodell um eine Indikatorvariable für Studie im kastrationsresistenten Setting. Das  $\log(rPFS)$  befindet sich wieder in der gleichen Größenordnung wie in Spalte (1) und ist unverändert signifikant. Gleichzeitig geht aus dem Modell hervor, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden eingeschlossenen Populationen gibt. Spalte (3) untersucht den potenziellen Einfluss der verschiedenen Interventionen auf die Surrogateigenschaft. Hierfür wurden die einzelnen Wirkstoffe, welche im Interventionsarm untersucht wurden, entsprechend den ersten vier Stellen ihres ATC Codes in Klassen zugeordnet und als Indikatorvariablen ins Modell aufgenommen. Das Ergebnis zeigt keinen signifikanten Unterschied für eine der Wirkstoffklassen. Das Modell in Spalte (4) verwendet als kontinuierliche Variable das Jahr in dem die Rekrutierung der Patienten begonnen hat. Zuvor werden die Daten so transformiert, dass das Jahr 2004, als das Jahr der frühesten Rekrutierung im Studienpool, dem „Jahr 0“ entspricht. Durch dieses Vorgehen werden Skalierungsprobleme für den Achsenabschnitt vermieden und die Koeffizienten bleiben besser vergleichbar. Diese Analyse sichert ab, dass die Ergebnisse nicht artifiziell durch den allgemeinen medizinischen Fortschritt in diesem Indikationsgebiet getrieben werden. Analog dazu werden auch das mediane Alter der Patienten (Modell in Spalte (5)) und die mediane Nachbeobachtungszeit (Modell in Spalte (6)) verwendet, um zu zeigen, dass die Surrogateigenschaft weder durch Unterschiede im Alter der Patienten, noch durch die Reife der vorliegenden Daten beeinflusst wird. Alle Modelle in den beschriebenen Spalten (4)-(6) weisen bis auf das untersuchte Surrogat  $rPFS$  keine weiteren signifikanten Koeffizienten aus. Zusätzlich wird ein Modell berechnet das berücksichtigt, dass zwei Datenpunkte aus einer Studie extrahiert wurden. Die Koeffizienten sowie der hergeleitete STE unterscheiden sich nur marginal von der Hauptanalyse (1).

Abbildung 283 verdeutlicht die Lage der Datenpunkte und den hergeleiteten STE grafisch. Zusätzlich ist in der Abbildung ein Datenpunkt mit  $\log(HR_{rPFS})$  und  $\log(HR_{OS})$  aus dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Apalutamid vs. Docetaxel als Dreiecksymbol dargestellt.

Abbildung 283: Meta-Regression mit zufälligen Effekten und STE (gesamter Studienpool)  
(113)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-206: Ergebnisse der Metaregressionen inkl. Sensitivitätsanalysen (gesamter Studienpool)

<b>Parameter aus der Meta-Regression mit zufälligen Effekten</b>						
	<b>(1)</b>	<b>(2)</b>	<b>(3)</b>	<b>(4)</b>	<b>(5)</b>	<b>(6)</b>
Achsenabschnitt	0,0936	0,0405	0,0426	0,1373	-1,4833	0,0077
Log(rPFS)	0,6090***	0,5891***	0,5501**	0,6119***	0,5887***	0,6446***
CRPC (JA)		0,0524				
Substanzklasse (L01D)			0,0307			
Substanzklasse (L01X)			0,1448			
Substanzklasse (L02B)			-0,0169			
Substanzklasse (L10X)			0,1001			
Substanzklasse (V10X)			0,0346			
Jahr der Rekrutierung				-0,0067		
Medianes Alter der Pat.					0,0226	
Mediane Nachbeobachtungszeit						0,0052
Signifikanzniveaus: *** <0,001; ** < 0.01; * < 0.05 CRPC=Kastrationsresistentes Prostatakarzinom; EP=Endpunkt; rPFS=radiografisches Progressionsfreies Überleben (radiographic Progression-Free Survival) Quelle: (113)						

Aus der Abbildung geht hervor, dass nahezu alle Punkte auf oder in der Nähe der Meta-Regressionsgeraden bzw. innerhalb der Prädiktionsbänder liegen. Die Ausnahme bildet die Studie NCT01234311, welche deutlich oberhalb der Geraden und außerhalb des genannten Intervalls liegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT mit dem Wirkstoff Tasquinimod (145). Diese Studie unterscheidet sich im Hinblick auf die gewählte Operationalisierung von *rPFS* insofern, dass auch skeletale Ereignisse aufgrund von bösartiger Tumorprogression als Ereignis in die Auswertung eingehen. Dies stellt eine Abweichung in der Berechnung im Vergleich zu den anderen Studien dar und kann zu erhöhter Heterogenität in den Daten führen.

Um den Einfluss dieser abweichenden Operationalisierung zu beurteilen, werden die oben beschriebenen Analysen mit einem reduzierten Studienpool ohne diese Studie wiederholt. Im ersten Schritt zeigt sich eine sowohl stärkere (höherer Punktschätzer) als auch präziser geschätzte (engere Konfidenzbänder) Korrelation von 0,93 [0,81;0,98] zwischen *rPFS* und dem patientenrelevantem Endpunkt *Gesamtüberleben*. Das Hauptmodell (1) weist einen Achsenabschnittsparameter von 0,0661 und einen mit  $p < 0,001$  signifikanten Steigungsparameter für den Moderator  $\log(\text{HR}_{rPFS})$  von 0,6153 auf.



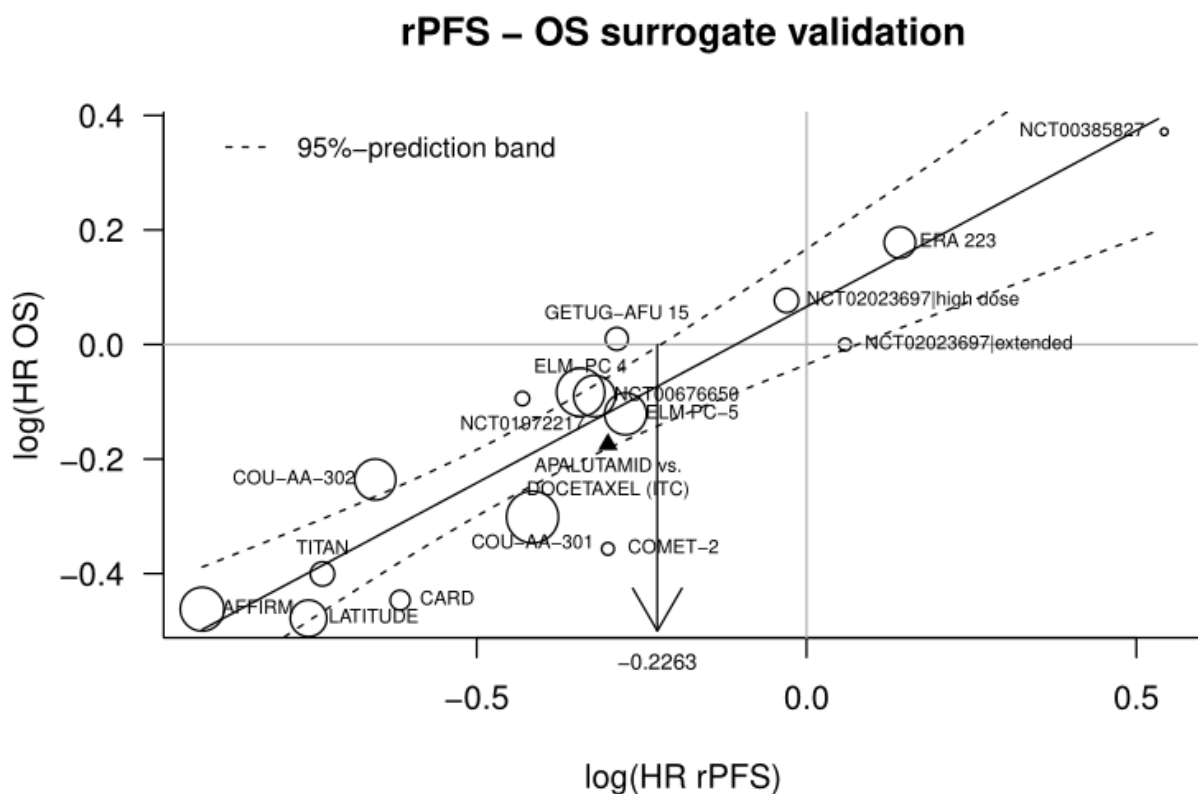
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Metaregressionen inkl. Sensitivitätsanalysen (reduzierter Studienpool)

<b>Parameter aus der Meta-Regression mit zufälligen Effekten</b>						
	<b>(1)</b>	<b>(2)</b>	<b>(3)</b>	<b>(4)</b>	<b>(5)</b>	<b>(6)</b>
Achsenabschnitt	0,0661	0,0459	0,0644	0,1130	-0,6403	0,0431
Log(rPFS)	0,6153***	0,6079***	0,5956***	0,6202***	0,6053***	0,6318***
CRPC (JA)		0,0201				
Substanzklasse (L01D)			-0,0158			
Substanzklasse (L01X)			-0,0018			
Substanzklasse (L02B)			-0,0142			
Substanzklasse (L10X)			0,0979			
Substanzklasse (V10X)			0,0122			
Jahr der Rekrutierung				-0,0072		
Medianes Alter der Pat.					0,0101	
Mediane Nachbeobachtungszeit						0,0018
Signifikanzniveaus: *** <0,001; ** < 0.01; * < 0.05 CRPC=Kastrationsresistentes Prostatakarzinom; EP=Endpunkt; rPFS=radiografisches Progressionsfreies Überleben (radiographic Progression-Free Survival) Quelle: (113)						

Tabelle 4-207 zeigt die Ergebnisse aus den Sensitivitätsanalysen für den reduzierten Studienpool. Entsprechend zum gesamten Studienpool zeigt sich bis auf den Moderator  $\log(\text{rPFS})$  kein signifikanter Einfluss anderer Variablen. In Abbildung 4-284 wird die Lage der Datenpunkte und Ableitung des STE aus dem reduzierten Studienpool grafisch dargestellt. Die berechnete Meta-Regressionsgerade verläuft nahe zu identisch zu der Regressionsgeraden, die sich aus dem gesamten Studienpool ergibt. Die hieraus resultierende Veränderung des STE zu nun 0,80 ist somit fast ausschließlich auf engere Prädiktionsbänder zurückzuführen und verdeutlicht die Verringerung der Heterogenität, die durch den Ausschluss der Studie NCT01234311 erreicht wird. Insgesamt wird die Modellspezifikation (1) mit dem reduzierten Studienpool als für die Ableitung des STE am besten geeignet angesehen.

Abbildung 4-284: Meta-Regression mit zufälligen Effekten und STE (reduzierter Studienpool)



### Zusammenfassung der Surrogatvalidierung

Zusammenfassend verdeutlicht die vorliegende Validierungsstudie, dass nach Ausschluss der Studie NCT01234311 mit dem Wirkstoff Tasquinimod ein homogener Studienpool vorliegt, welcher die robuste Beurteilung der Surrogateigenschaft von *rPFS* ermöglicht. Der mit Hilfe einer konservativen Herangehensweise, d.h. mittels Meta-Regression mit zufälligen Effekten, hergeleitete STE beträgt 0,80 und gilt als der Wert, den es mit  $HR_{rPFS}$  bzw. dem dazugehörigen Konfidenzintervall zu unterschreiten gilt, um einen signifikanten Vorteil im patientenrelevanten Endpunkt *OS* vorherzusagen. Die präsentierten Sensitivitäts- und Robustheitsanalysen untermauern dieses Ergebnis zusätzlich.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

<b>NCT02489318, TITAN</b>
<b>A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC</b>
<b>Studiendokumente</b>
Studienprotokoll (148)
Statistischer Analyseplan (39)
Studienbericht (49)
eCRF (110)
<b>Publikationen</b>
Chi, 2019 (35, 47)
Agarwal, 2019 (48)
<b>Studienregistereinträge</b>
ClinicalTrials.gov NCT02489318 (45)
EU CTR EudraCT Number 2015-000735-32 (46)
WHO ICTRP NCT02489318 (50)
<b>NCT00268476, STAMPEDE</b>
<b>Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy</b>
<b>Studiendokumente</b>
Studienprotokolle V1, V1.1, V.19 (87-89)
Statistischer Analyseplan (149)
eCRF (108)
Studienbericht liegt nicht vor
<b>Publikationen</b>
Clark, 2019 (57)
Botrel, 2016 (58)
Ramos-Esquivel, 2016 (59)
Vale, 2016 (60)
Tucci, 2016 (61)
Firwana, 2018 (62)
Wallis, 2018 (63)

Zhang, 2016 (64)
Vale, 2015 (66)
James, 2016 (67)
Sydes, 2018 (67)
<b>Studienregistereinträge</b>
ClinicalTrials.gov (51, 53)
WHO ICTRP (52)
<b>NCT00309985 , CHAARTED</b>
<b>Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer (CHAARTED)</b>
Studienprotokoll (42)
Statistischer Analyseplan liegt nicht vor
Studienbericht liegt nicht vor
<b>Publikationen</b>
Sweeney, 2015 (42)
Botrel, 2016 (58)
Ramos-Esquivel, 2016 (59)
Vale, 2016 (60)
Tucci, 2016 (61)
Firwana, 2018 (62)
Wallis, 2018 (63)
Zhang, 2016 (64)
Vale, 2015 (66)
Vale, 2018 (68)
Bryce, 2018 (69)
Abdel-Rahman, 2018 (70)
Harshman, 2017 (71)
Gravis, 2017 (72)
Sweeney, 2016 (73)
Sweeney, 2014 (74)
Patrick-Miller, 2016 (75)
Morgans, 2018 (76)
Kyriakopoulos, 2018 (77)
Harshman, 2018 (78)
Gravis, 2018 (79)
Sweeney, 2015 (80)

<b>Studienregistereinträge</b>
ClinicalTrials.gov (53)
WHO ICTRP (54)
<b>NCT00104715, GETUG-AFU-15</b>
<b>Hormone Therapy and Docetaxel or Hormone Therapy Alone in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer</b>
<b>Studiendokumente</b>
Studienprotokoll liegt nicht vor
Statistischer Analyseplan liegt nicht vor
Studienbericht liegt nicht vor
<b>Publikationen</b>
Botrel, 2016 (58)
Ramos-Esquivel, 2016 (59)
Vale, 2016 (60)
Tucci, 2016 (61)
Gravis, 2017 (72)
Gravis, 2018 (79)
Gravis, 2016 (80)
Gravis, 2015 (81)
Gravis, 2013 (82)
Gravis, 2013 (83)
Gravis, 2012 (84)
Gravis, 2011 (86)
Gravis, 2013 (146)
Marino, 2017 (150)
Lauvad, 2018 (151)
<b>Studienregistereinträge</b>
ClinicalTrials.gov (55)
WHO ICTRP (56)

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-126. ARN-509 zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Datum: 2.03.2015.* 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-126. Apalutamid (ARN-509) zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Vom 07.12.2018.* 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Informationsschreiben über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2014-B-126. Apalutamid (ARN-509) zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Datum: 03.02.2020.* 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - Teil A Ziffer XXVIII, Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) – Aufhebung. Vom 16. Januar 2020.* 2020 [07.02.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6293/2020-01-16\\_AM-RL-VI\\_Docetaxel\\_PCA\\_Aufhebung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6293/2020-01-16_AM-RL-VI_Docetaxel_PCA_Aufhebung_TrG.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Antwortschreiben auf Beratungsantrag vom 17. Mai 2019 zu Apalutamid in der vorläufig geplanten Indikation: "Apalutamid plus ADT ist indiziert für erwachsene Männer mit einem metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom." 2019-B-119. Datum: 24.07.2019* 2019.
6. STAMPEDE Group. *Statistical analysis plan for German data analysis request.* 2019.
7. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.
8. Lefebvre C, Manheimer E, J. G. *Searching for studies: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.* 2011. <https://work.cochrane.org/pubmed>.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer. 2009;45(2):228-247.
10. European Medicines Agency (EMA). *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. 13 December 2012* 2012 [20.12.2019]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline->

[evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](#).

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) vom 7. Juni 2018*. 2018 [20.12.2019]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-nAWG\\_D-337\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf).
12. Food and Drug Administration (FDA). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018* 2018 [20.12.2019]. <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
13. Schürmann C, Sieben W. *Differences in surrogate threshold effect estimates between original and simplified correlation-based validation approaches*. *Statistics in Medicine*. 2016;35(7):1049-1062.
14. Fukuta F, Kitamura H, Yanase M, Taguchi K, Takahashi A, Kunishima Y, et al. *Efficacy and safety of docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan*. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(7):682-687.
15. Cheng KK, Lee DT. *Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer*. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(2):127-137.
16. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. *Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review*. *Asian J Androl*. 2012;14(2):226-231.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib vom 18. Mai 2017*. 2017 [16.09.2019]. [https://www.gba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdd](https://www.gba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdd).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Enzalutamid. Stenografisches Wortprotokoll der Sitzung am 8. April 2019*. 2019 [20.12.2019]. [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-417/2019\\_04\\_08\\_Wortprotokoll\\_Enzalutamid\\_D-411.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-417/2019_04_08_Wortprotokoll_Enzalutamid_D-411.pdf)
19. Flaig T, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd M, Higano C. *794P REAL WORLD DATA ANALYSIS OF INCIDENT METASTATIC (M1) PROSTATE CANCER (PC) PATIENTS (PTS): US CLAIMS DATABASE ANALYSIS*. *Annals of Oncology*. 2014;25(suppl\_4):iv275-iv275.



20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) vom 18. Juni 2015.* 2015. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_nAWG\\_2015-01-01-D-146\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet).* 2013 [20.12.2019]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-neuesAWG\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf).
22. Droz JP, Flechon A, Terret C. *Prostate cancer: management of advanced disease.* Ann Oncol. 2002;13 Suppl 4:89-94.
23. Friedlander JI, Duty BD, Okeke Z, Smith AD. *Obstructive uropathy from locally advanced and metastatic prostate cancer: an old problem with new therapies.* J Endourol. 2012;26(2):102-109.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid. Vom 1. August 2019* 2019 [20.01.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-437\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_TrG.pdf).
25. Pickard AS, Neary MP, Cella D. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.* Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib.* 2016. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Trametinib\\_2015-10-01-D-183\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet).* 2016. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib-neues%20AWG\\_2015-10-01-D-182\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf).
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) vom 7. Juni 2018* 2018 [19.09.2019].

[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-nAWG\\_D-337\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf).

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom). Vom 16. Mai 2019. 2019 [20.01.2020].* [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_D-411\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf).
30. Wong K, Zeng L, Zhang L, Bedard G, Wong E, Tsao M, et al. *Minimal clinically important differences in the brief pain inventory in patients with bone metastases.* Support Care Cancer. 2013;21(7):1893-1899.
31. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. *The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory.* Cancer. 1999;85(5):1186-1196.
32. Barsevick A, Beck SL, Dudley WN, Wong B, Berger AM, Whitmer K, et al. *Efficacy of an intervention for fatigue and sleep disturbance during cancer chemotherapy.* J Pain Symptom Manage. 2010;40(2):200-216.
33. FACIT.org. *FACT-P. Version 4. 2007 [20.12.2019].* <https://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42292>.
34. Webster K, Cella D, Yost K. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation.* Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79.
35. Chi, Kim N, Agarwal, Neeraj, Bjartell, Anders, et al. *Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer.* N Engl J Med. 2019;381(1):13.
36. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. *Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument.* Urology. 1997;50(6):920-928.
37. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. *Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer.* Value Health. 2009;12(1):124-129.
38. Cella D, Nowinski CJ. *Measuring quality of life in chronic illness: the functional assessment of chronic illness therapy measurement system.* Arch Phys Med Rehabil. 2002;83(12 Suppl 2):S10-17.
39. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormonesensitive Prostate*

- Cancer (mHSPC). Protocol 56021927PCR3002; Phase 3. JNJ-56021927 (apalutamide). 10 January 2019.* 2019.
40. Lange S. *Besonderheiten von Onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln.* Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2015;109(6):417-430.
  41. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017.* 2017 [20.12.2019]. [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
  42. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer.* N Engl J Med. 2015;373(8):737.
  43. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie TITAN.* 2020.
  44. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials.* Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50(6):683-691.
  45. Aragon Pharmaceuticals Inc. *ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC.* 2019. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318>.
  46. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC).* 2015(2015-000735-32).
  47. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, De Santana Gomes AJP, Given RW, et al. *First results from TITAN: A phase III double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT).* Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Supplement 15).
  48. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. *Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.* The Lancet Oncology. 2019;20(11):1518-1530.
  49. Janssen Research & Development LLC. *Interim Clinical Study Report. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormonesensitive Prostate Cancer (mHSPC). Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN). Protocol 56021927PCR3002; Phase 3. JNJ-56021927 (apalutamide). 10 April 2019.* 2019.
  50. Aragon Pharmaceuticals Inc. *WHO ICTRP: A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC.* 2019. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489318>.

51. Medical Research Council. *ClinicalTrials.gov: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*. In: Cdr, Mrc S, Eu, Pr, Isrctn, editors. 2018. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268476>.
52. Medical Research Council U. K. *WHO ICTRP: Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy*. 2018. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544>.
53. Ecog-Acrin Cancer Research Group, National Cancer Institute, Eastern Cooperative Oncology Group. *ClinicalTrials.gov: Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer*. 2019. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309985>.
54. Ecog-Acrin Cancer Research Group. *WHO ICTRP: Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer*. 2019. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00309985>.
55. Unicancer National Cancer Institute. *ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy and Docetaxel or Hormone Therapy Alone in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer*. 2010. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104715>.
56. Unicancer. *WHO ICTRP: Hormone Therapy and Docetaxel or Hormone Therapy Alone in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer*. 2015. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00104715>.
57. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. *Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial*. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1992-2003.
58. Botrel TEA, Clark O, Lima Pompeo AC, Horta Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U, et al. *Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157660.
59. Ramos-Esquivel A, Fernandez C, Zeledon Z. *Androgen-deprivation therapy plus chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *Urol Oncol*. 2016;34(8):335.e339.
60. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. *Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data*. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):243.
61. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. *Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Eur Urol*. 2016;69(4):563.

62. Firwana B, Sonbol MB, Mahmoud FA, Arnaoutakis K. *Treatments for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review*. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(6 Supplement 1).
63. Wallis, Christopher JD, Klaassen, Zachary, Bhindi, Bimal, et al. *Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. Eur Urol. 2018;73(6):834.
64. Zhang S, Sanchez LJ, Liu J, Wang Y, Duma N, Chang V-S, et al. *Docetaxel in the treatment of metastatic hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis*. 2016;34.
65. Ramos-Esquivel A, Baptista JM, Corrales-Rodriguez L, Gonzalez I, Villegal MJ, Zeledon Z, et al. *Androgen-deprivation therapy plus docetaxel-based chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. A meta-analysis of randomized clinical trials*. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(2 SUPPL. 1).
66. Vale C, Rydzewska LH, Tierney JF, Albiges L, Clarke NW, Fisher DJ, et al. *What is the current evidence for adding docetaxel or bisphosphonates to androgen deprivation therapy (ADT) in men with hormone sensitive prostate cancer? A systematic review and meta-analyses*. European Journal of Cancer. 2015;51(SUPPL. 3):S719.
67. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. *Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial*. Lancet (London, England). 2016;387(10024):1163.
68. Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al. *What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis*. Annals of Oncology. 2018;29(5):1249.
69. Bryce AH, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard DF, Garcia JA, et al. *Patterns of PSA versus clinically progressive disease in the E3805 CHAARTED trial*. 2018;36(15).
70. Abdel-Rahman O, Cheung WY. *Impact of Prior Local Treatment on the Outcomes of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial*. 2018;(no pagination):466-472.
71. Harshman LC, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard DF, Dreicer R, et al. *Lower PSA at 7 months is prognostic for improved overall survival (OS) in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with ADT with and without docetaxel (D)*. 2017;35(6).
72. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. *Burden of metastatic hormone-sensitive prostate cancer to identify men more likely to benefit from early docetaxel*. 2017;35(6).

73. Sweeney C, Chen YH, Liu G, Carducci M, Jarrard D, Eisenberger M, et al. *Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer (PrCa): e3805 CHAARTED trial*. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naive metastatic prostate cancer (PrCa): e3805 CHAARTED trial. 2016;27(no pagination).
74. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger MA, et al. *Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (MPRCA): an ECOG-led phase iii randomized trial*. 2014;32(18 SUPPL. 1).
75. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci MA, Cella D, DiPaola RS, Gartrell BA, et al. *Quality of life (QOL) analysis from E3805, chemohormonal androgen ablation randomized trial (CHAARTED) in prostate cancer (PrCa)*. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(2 SUPPL. 1).
76. Morgans AK, Chen Y-H, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, et al. *Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer*. J Clin Oncol. 2018;36(11):1088.
77. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial*. J Clin Oncol. 2018;36(11):1080.
78. Harshman LC, Chen Y-H, Liu G, Carducci MA, Jarrard D, Dreicer R, et al. *Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel*. J Clin Oncol. 2018;36(4):376.
79. Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. *Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies*. Eur Urol. 2018;73(6):847.
80. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. *Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial*. Eur Urol. 2016;70(2):256-262.
81. Gravis G, Boher J-M, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, et al. *Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model*. Eur Urol. 2015;68(2):196.
82. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Latorzeff I, et al. *Identification of prognostic groups in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer at the present time: An analysis of the GETUG 15 phase III trial*. 2013;31(6 SUPPL. 1).

83. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. *Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149.
84. Gravis G, Fizazi K, Joly Lobbedez F, Oudard S, Priou F, Latorzeff I, et al. *Survival analysis of a randomized phase III trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-sensitive metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403)*. *Annals of Oncology.* 2012;23(SUPPL. 9).
85. Marino P, Sfumato P, Joly F, Fizazi K, Oudard S, Culine S, et al. *Q-TWiST analysis of patients with metastatic castrate naive prostate cancer treated by androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the randomised phase III GETUG-AFU 15 trial*. *Eur J Cancer.* 2017;84:27-33.
86. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Latorzeff I, et al. *PSA response and early PSA progression evaluated in patients randomized in a phase III trial comparing androgen-deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-naive metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403)*. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(7 SUPPL. 1).
87. MRC Clinical Trials Unit at UCL. *STAMPEDE. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy - A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Version: 19.0. 01-June-2018.* 2018 [19.02.2020]. [http://www.stampedetrial.org/media/2032/stampede\\_protocol\\_v190\\_clean.pdf](http://www.stampedetrial.org/media/2032/stampede_protocol_v190_clean.pdf).
88. MRC Clinical Trials Unit at UCL. *STAMPEDE. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy - A 5-stage multi-arm randomised controlled trial. Version: 1.1. 04 May 2005.* 2005.
89. MRC Clinical Trials Unit at UCL. *STAMPEDE. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy - A 5-stage multi-arm randomised controlled trial. Version: 1.0 20 May 2004.* 2004. [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1702900/suppl\\_file/nejmoa1702900\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1702900/suppl_file/nejmoa1702900_protocol.pdf).
90. James, Nicholas D, de B, Johann S, Spears, Melissa R, et al. *Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy*. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338.
91. James, Nicholas D, Spears, Melissa R, Clarke, Noel W, et al. *Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019)*. *Eur Urol.* 2015;67(6):1028.
92. Sydes, M R, Spears, M R, Mason, M D, et al. *Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol*. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1235.

93. Janssen Research and Development. *ClinicalTrials.gov: A Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy*. 2019. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695135>.
94. Rydzewska, Larysa HM, Burdett, Sarah, Vale, Claire L, et al. *Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Cancer. 2017;84(arv, 9005373):88.
95. Gravis, Gwenaelle, Fizazi, Karim, Joly, Florence, et al. *Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2013;14(2):149.
96. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. *Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol*. Ann Oncol. 2018;29(5):1235-1248.
97. NCT02489318. *A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC*. December 3, 2019. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318>.
98. Kyriakopoulos C, Chen YH, Duan F, Jeraj R, Luo J, Antonarakis ES, et al. *Cabazitaxel with abiraterone versus abiraterone alone randomized trial for extensive disease following docetaxel: the CHARTED 2 Trial: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (EA8153)*. 2019;37.
99. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. *Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019)*. Eur Urol. 2015;67(6):1028-1038.
100. Janssen-Cilag GmbH. *STAMPEDE Zusatzanalysen*. 2020.
101. Royston P, Barthel FMS, Parmar MK, Choodari-Oskooei B, Isham V. *Designs for clinical trials with time-to-event outcomes based on stopping guidelines for lack of benefit*. Trials. 2011;12:81-81.
102. Ziehr DR, Chen MH, Zhang D, Braccioforte MH, Moran BJ, Mahal BA, et al. *Association of androgen-deprivation therapy with excess cardiac-specific mortality in men with prostate cancer*. BJU Int. 2015;116(3):358-365.
103. Sweeney, Christopher J, Chen, Yu H, Carducci, Michael, et al. *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2015;373(8):737.
104. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)*. Cancer Therapy Evaluation Program. 2006.



105. National Cancer Institute. *CTC and CTCAE Versions Archive. CTCAE v3.0 (MedDRA 10.0) to CTCAE v4.0 (MedDRA 12.1) (Excel) (June 14, 2010)*. 2010 [07.02.2020]. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_3\\_to\\_CTCAE\\_4\\_Mapping.xls](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_3_to_CTCAE_4_Mapping.xls).
106. Ecog-Acrin Cancer Research Group, National Cancer Institute, Eastern Cooperative Oncology Group. *Study results of NCT00309985: Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer*. 2020 [23.02.2020]. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309985>.
107. Janssen-Cilag GmbH. *Indirekte Vergleiche Metaanalyse\_TITAN\_STAMPEDE\_CHAARTED\_GETUG*. 2020.
108. MRC Clinical Trials Unit at UCL. *STAMPEDE FOLLOW-UP FORM PR08 Form. Systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy. Version 1.0. August 2016*. 2016.
109. European Medicines Agency (EMA). *EMA/647024/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Taxotere. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/WS1550 2019 [21.02.2020]*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
110. Janssen Research & Development. *eCRF. Project Name: 56021927PCR3002. Generated On: 21 Oct 2016*. 2016.
111. IQWiG. *Rapid Report "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie". IQWiG-Bericht Nr. 80. Interne Auftragsnummer: A10-05*. 2011 [29.01.2020]. [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).
112. Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharmaceutical statistics*. 2006;5(3):173-186.
113. Janssen-Cilag GmbH. *Analysen zur Validierung des Endpunkts rPFS als Surrogat für das Gesamtüberleben im Anwendungsgebiet des metastasierten Prostatakarzinoms. Programmcode und Statistik-Output*. 2020.
114. Viechtbauer W. *Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package*. *Journal of Statistical Software*; Vol 1, Issue 3 (2010). 2010.
115. Viechtbauer W. *Confidence intervals for the amount of heterogeneity in meta-analysis*. *Statistics in Medicine*. 2007;26(1):37-52.
116. Janssen-Cilag GmbH. *Suche nach Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten - Dokumentation. Ergänzende Informationen zu Abschnitt 4.5.4 im Modul 4A. Dossier Apalutamid im mHSPC. Datum: 31.01.2020*. 2020.
117. Scher, Howard I, Fizazi, Karim, Saad, Fred, et al. *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187.

118. Loriot Y, Fizazi K, de Bono JS, Forer D, Hirmand M, Scher HI. *Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial*. 2016;(no pagination).
119. Loriot, Yohann, Fizazi, Karim, de B, Johann S, et al. *Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial*. *Cancer*. 2017;123(2):253.
120. Saad, Fred, de B, Johann, Shore, Neal, et al. *Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial*. *Eur Urol*. 2015;67(2):223.
121. Merseburger, Axel S, Scher, Howard I, Bellmunt, Joaquim, et al. *Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial*. *BJU international*. 2015;115(1):41.
122. Sternberg, C N, de B, J S, Chi, K N, et al. *Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial*. *Ann Oncol*. 2014;25(2):429.
123. Sternberg, C N, Saad, Graff, J N, Peer, et al. *A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer*. *Ann Oncol*. 2020;31(2):257.
124. Wit d, Ronald, Bono d, Johann, Sternberg, Cora N, et al. *Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer*. *N Engl J Med*. 2019(0255562, now).
125. De Wit R, De Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wulfing C, et al. *Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer*. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2506.
126. Basch, Ethan M, Scholz, Mark, de B, Johann S, et al. *Cabozantinib Versus Mitoxantrone-prednisone in Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase 3 Trial with a Primary Pain Endpoint*. *Eur Urol*. 2019;75(6):929.
127. Fizazi, Karim, Scher, Howard I, Molina, Arturo, et al. *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983.
128. Bellmunt, Joaquim, Kheoh, Thian, Yu, Margaret K, et al. *Prior Endocrine Therapy Impact on Abiraterone Acetate Clinical Efficacy in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post-hoc Analysis of Randomised Phase 3 Studies*. *Eur Urol*. 2016;69(5):924.
129. Mulders, Peter FA, Molina, Arturo, Marberger, Michael, et al. *Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic*

- castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. Eur Urol. 2014;65(5):875.*
130. Goodman, O B, Jr., Flaig, T W, Molina, Mulders, et al. *Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2014;17(1):34.*
131. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005.*
132. Rathkopf, Dana E, Smith, Matthew R, de B, Johann S, et al. *Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol. 2014;66(5):815.*
133. Saad F, Shore N, Van Poppel H, Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. *Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302. Eur Urol. 2015;68(4):570-577.*
134. Morris MJ, Molina A, Small EJ, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, et al. *Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. J Clin Oncol. 2015;33(12):1356-1363.*
135. Kluetz PG, Ning Y-M, Maher VE, Zhang L, Tang S, Ghosh D, et al. *Abiraterone acetate in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2013;19(24):6650-6656.*
136. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. *Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013;368(2):138-148.*
137. Saad F, Fizazi K, Jinga V, Efstathiou E, Fong PC, Hart LL, et al. *Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. 2015;16(3):338.*
138. Fizazi K, Jones R, Oudard S, Efstathiou E, Saad F, de Wit R, et al. *Phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. J Clin Oncol. 2015;33(7):723-731.*

139. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, et al. *Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):408-419.
140. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-360.
141. Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al. *Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis*. *Eur J Cancer.* 2018;103:78-87.
142. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. *Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial*. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686-700.
143. Fukasawa S, Suzuki H, Kawaguchi K, Noguchi H, Enjo K, Tran N, et al. *Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: a subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study*. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(11):1012-1021.
144. Fizazi K, De Bono JS, Flechon A, Heidenreich A, Voog E, Davis NB, et al. *Randomised phase II study of siltuximab (CNTO 328), an anti-IL-6 monoclonal antibody, in combination with mitoxantrone/prednisone versus mitoxantrone/prednisone alone in metastatic castration-resistant prostate cancer*. *Eur J Cancer.* 2012;48(1):85-93.
145. Sternberg C, Armstrong A, Pili R, Ng S, Huddart R, Agarwal N, et al. *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2636-2643.
146. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. *Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):975-986.
147. Ryan, Charles J, Smith, Matthew R, de B, Johann S, et al. *Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy*. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138.
148. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Protocol 56021927PCR3002; Phase 3. TITAN (Targeted Investigational*

*Treatment Analysis of Novel Anti-androgen) AMENDMENT 4. EudraCT NUMBER: 2015-000735-32. 5 September 2018. 2018.*

149. MRC Clinical Trials Unit at UCL. *STATISTICAL ANALYSIS PLAN: STAMPEDE. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy, A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Version 1.00 (18-Mar-2015).* 2015.
150. Marino P, Sfumato P, Joly F, Fizazi K, Oudard S, Culine S, et al. *Q-TWiST analysis of patients with metastatic castrate naive prostate cancer treated by androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the randomised phase III GETUG-AFU 15 trial.* Eur J Cancer. 2017;84:27.
151. Lavaud P, Gravis G, Foulon S, Joly F, Oudard S, Priou F, et al. *Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naive Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial.* Eur Urol. 2018;73(5):696-703.
152. Michaelson MD, Oudard S, Ou Y-C, Sengelov L, Saad F, Houede N, et al. *Randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib plus prednisone versus prednisone alone in progressive, metastatic, castration-resistant prostate cancer.* J Clin Oncol. 2014;32(2):76-82.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	5.078
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	13.211
3	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	6.167
4	(PC or PCa or CaP or HSPC or CSPC or HSPCa or CSPCa).ti,ab.	12.207
5	1 or 2 or 3 or 4	24.512
6	Apalutamid*.mp.	75
7	Erleada.mp.	0
8	(ARN-509 or ARN509 or JNJ-56021927 or JNJ56021927).mp.	28
9	6 or 7 or 8	87
10	5 and 9	82
11	remove duplicates from 10	<b>59</b>

## Indirekter Vergleich Apalutamid – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (8)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	124.367
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	137.445
3	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	129.431
4	(PC or PCa or CaP or HSPC or CSPC or HSPCa or CSPCa).ti,ab.	144.497
5	1 or 2 or 3 or 4	286.179
6	Apalutamid*.mp.	121
7	Erleada.mp.	4
8	(ARN-509 or ARN509 or JNJ-56021927 or JNJ56021927).mp.	47
9	6 or 7 or 8	149
10	5 and 9	138
11	randomized controlled trial.pt.	496.808
12	controlled clinical trial.pt.	93.479
13	randomized.ab.	464.855
14	placebo.ab.	203.800
15	clinical trials as topic.sh.	189.577
16	randomly.ab.	324.186
17	trial.ti.	210.273
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.259.024
19	exp animals/ not humans.sh.	4.655.832
20	18 not 19	1.158.204
21	randomized controlled trial.pt.	496.808
22	randomized.mp.	818.242
23	placebo*.mp.	224.702
24	21 or 22 or 23	891.287
25	10 and 20	44
26	10 and 24	44
27	25 or 26	48
28	limit 27 to (english or german)	48



29	remove duplicates from 28	47
----	---------------------------	----

## Indirekter Vergleich Apalutamid – Dokumentation der Recherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp prostate cancer/	209.627
2	exp prostate carcinoma/	31.292
3	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	248.845
4	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	56.756
5	(PC or PCa or CaP or HSPC or CSPC or HSPCa or CSPCa).ti,ab.	206.181
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	427.858
7	exp apalutamide/	386
8	Apalutamid*.mp.	399
9	Erleada.mp.	14
10	(ARN-509 or ARN509 or JNJ-56021927 or JNJ56021927).mp.	269
11	7 or 8 or 9 or 10	552
12	6 and 11	527
13	random*.tw.	1.482.551
14	placebo*.mp.	444.483
15	double-blind*.tw.	204.654
16	13 or 14 or 15	1.733.464
17	12 and 16	189
18	17 not Medline.cr.	182
19	limit 18 to (english or german)	182
20	remove duplicates from 19	<b>145</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche:**

## Indirekter Vergleich Apalutamid – Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	5.078
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	13.211
3	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	6.167
4	(PC or PCa or CaP or HSPC or CSPC or HSPCa or CSPCa).ti,ab.	12.207
5	1 or 2 or 3 or 4	24.512
6	Apalutamid*.mp.	75
7	Erleada.mp.	0
8	(ARN-509 or ARN509 or JNJ-56021927 or JNJ56021927).mp.	28
9	6 or 7 or 8	87
10	5 and 9	82
11	remove duplicates from 10	<b>59</b>

## Indirekter Vergleich Apalutamid – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (8)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	124.367
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	137.445
3	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	129.431
4	(PC or PCa or CaP or HSPC or CSPC or HSPCa or CSPCa).ti,ab.	144.497
5	1 or 2 or 3 or 4	286.179
6	Apalutamid*.mp.	121
7	Erleada.mp.	4
8	(ARN-509 or ARN509 or JNJ-56021927 or JNJ56021927).mp.	47
9	6 or 7 or 8	149
10	5 and 9	138
11	randomized controlled trial.pt.	496.808
12	controlled clinical trial.pt.	93.479
13	randomized.ab.	464.855
14	placebo.ab.	203.800
15	clinical trials as topic.sh.	189.577
16	randomly.ab.	324.186
17	trial.ti.	210.273
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	1.259.024
19	exp animals/ not humans.sh.	4.655.832
20	18 not 19	1.158.204
21	randomized controlled trial.pt.	496.808
22	randomized.mp.	818.242
23	placebo*.mp.	224.702
24	21 or 22 or 23	891.287
25	10 and 20	44
26	10 and 24	44
27	25 or 26	48
28	limit 27 to (english or german)	48

29	remove duplicates from 28	47
----	---------------------------	----

## Indirekter Vergleich Apalutamid – Dokumentation der Recherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp prostate cancer/	209.627
2	exp prostate carcinoma/	31.292
3	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	248.845
4	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	56.756
5	(PC or PCa or CaP or HSPC or CSPC or HSPCa or CSPCa).ti,ab.	206.181
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	427.858
7	exp apalutamide/	386
8	Apalutamid*.mp.	399
9	Erleada.mp.	14
10	(ARN-509 or ARN509 or JNJ-56021927 or JNJ56021927).mp.	269
11	7 or 8 or 9 or 10	552
12	6 and 11	527
13	random*.tw.	1.482.551
14	placebo*.mp.	444.483
15	double-blind*.tw.	204.654
16	13 or 14 or 15	1.733.464
17	12 and 16	189
18	17 not Medline.cr.	182
19	limit 18 to (english or german)	182
20	remove duplicates from 19	<b>145</b>

## Indirekter Vergleich zVT – Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	5.078
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	13.211
3	(prostat* adj3 (neoplas* or tumor*r* or malign*)).mp.	6.167
4	(PC or PCa or CaP or HSPC or CSPC or HSPCa or CSPCa).ti,ab.	12.207
5	1 or 2 or 3 or 4	24.512
6	exp Neoplasm Metastasis/	4.817
7	metasta*.mp.	41.552
8	((cancer* or carcinom* or neoplas* or tumor*r* or malign*) adj3 (disseminat* or spread* or migrat*)).mp.	1.503
9	(secondar* adj3 (cancer* or carcinom* or neoplas* or tumor*r* or malign*)).mp.	2.576
10	6 or 7 or 8 or 9	44.267
11	5 and 10	4.876
12	11 or (mHSPC or mCSPC or m1HSPC or m1CSPC or m1HSPCa or m1CSPCa).ti,ab.	4.876
13	exp Docetaxel/	0
14	Docetaxel*.mp.	6.864
15	(Docetaxol or Taxoltere Metro or Taxotere or Oncodocel or Taxespira).mp.	485
16	(RP-56976 or RP56976 or NSC-628503 or NSC628503).mp.	9
17	13 or 14 or 15 or 16	6.965
18	12 and 17	1.003
19	remove duplicates from 18	<b>576</b>

## Indirekter Vergleich zVT – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (8)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	124.367
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	137.445
3	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	129.431
4	(PC or PCa or CaP or HSPC or CSPC or HSPCa or CSPCa).ti,ab.	144.497
5	1 or 2 or 3 or 4	286.179
6	exp Neoplasm Metastasis/	198.789
7	metasta*.mp.	555.061
8	((cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*) adj3 (disseminat* or spread* or migrat*)).mp.	40.893
9	(secondar* adj3 (cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	17.651
10	6 or 7 or 8 or 9	593.694
11	5 and 10	38.737
12	11 or (mHSPC or mCSPC or m1HSPC or m1CSPC or m1HSPCa or m1CSPCa).ti,ab.	38.737
13	exp Docetaxel/	10.218
14	Docetaxel*.mp.	16.062
15	(Docetaxol or Taxoltere Metro or Taxotere or Oncodocel or Taxespira).mp.	1.204
16	(RP-56976 or RP56976 or NSC-628503 or NSC628503).mp.	31
17	13 or 14 or 15 or 16	16.239
18	12 and 17	2.133
19	randomized controlled trial.pt.	496.808
20	controlled clinical trial.pt.	93.479
21	randomized.ab.	464.855
22	placebo.ab.	203.800
23	clinical trials as topic.sh.	189.577
24	randomly.ab.	324.186
25	trial.ti.	210.273
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1.259.024

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

27	exp animals/ not humans.sh.	4.655.832
28	26 not 27	1.158.204
29	randomized controlled trial.pt.	496.808
30	randomized.mp.	818.242
31	placebo*.mp.	224.702
32	29 or 30 or 31	891.287
33	18 and 28	641
34	18 and 32	536
35	33 or 34	692
36	limit 35 to (english or german)	661
37	remove duplicates from 43	<b>654</b>

## Indirekter Vergleich zVT – Dokumentation der Recherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp prostate cancer/	209.627
2	exp prostate carcinoma/	31.292
3	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	248.845
4	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	56.756
5	(PC or PCa or CaP or HSPC or CSPC or HSPCa or CSPCa).ti,ab.	206.181
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	427.858
7	exp metastasis/	602.731
8	metasta*.mp.	841.301
9	((cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*) adj3 (disseminat* or spread* or migrat*)).mp.	57.373
10	(secondar* adj3 (cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	27.176
11	7 or 8 or 9 or 10	887.120
12	6 and 11	72.655
13	12 or (mHSPC or mCSPC or m1HSPC or m1CSPC or m1HSPCa or m1CSPCa).ti,ab.	72.660
14	exp docetaxel/	56.409
15	Docetaxel*.mp.	58.198

16	(Docetaxol or Taxoltere Metro or Taxotere or Oncodocel or Taxespira).mp.	4.495
17	(RP-56976 or RP56976 or NSC-628503 or NSC628503).mp.	90
18	14 or 15 or 16 or 17	58.291
19	13 and 18	7.341
20	random*.tw.	1.482.551
21	placebo*.mp.	444.483
22	double-blind*.tw.	204.654
23	20 or 21 or 22	1.733.464
24	19 and 23	2.072
25	24 not Medline.cr.	2.028
26	limit 25 to (english or german)	1.999
27	remove duplicates from 26	<b>1.499</b>

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

##### Suche nach Studien für die Validierung der Surrogatendpunkte



## Suche nach Studien für die Validierung der Surrogatendpunkte – Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	31.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	5.086
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)),mp.	13.295
3	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)),mp.	6.178
4	(PC or PCa or HSPC or CSPC or CRPC or HRPC or HSPCa or CSPCa or CRPCa or HRPCa).ti,ab.	9.720
5	1 or 2 or 3 or 4	21.528
6	exp Neoplasm Metastasis/	4.827
7	metasta*.mp.	41.764
8	((cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*) adj3 (disseminat* or spread* or migrat*)),mp.	1.507
9	(secondar* adj3 (cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*)),mp.	2.596
10	6 or 7 or 8 or 9	44.496
11	5 and 10	4.754
12	(mPC or mPCa or mHSPC or mCSPC or mCRPC or mHRPC or mHSPCa or mCSPCa or mCRPCa or mHRPCa).ti,ab.	1.133
13	(m1PC or m1PCa or m1HSPC or m1CSPC or m1CRPC or m1HRPC or m1HSPCa or m1CSPCa or m1CRPCa or m1HRPCa).ti,ab.	1
14	11 or 12 or 13	5.039
15	14 not ((exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp Humans/ or human?.mp.))	5.032
16	remove duplicates from 15	<b>2.794</b>

## Suche nach Studien für die Validierung der Surrogatendpunkte – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	31.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (8)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	125.129
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	138.180
3	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	130.151
4	(PC or PCa or HSPC or CSPC or CRPC or HRPC or HSPCa or CSPCa or CRPCa or HRPCa).ti,ab.	107.792
5	1 or 2 or 3 or 4	248.940
6	exp Neoplasm Metastasis/	199.746
7	metasta*.mp.	558.674
8	((cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*) adj3 (disseminat* or spread* or migrat*)).mp.	41.211
9	(secondar* adj3 (cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	17.762
10	6 or 7 or 8 or 9	597.607
11	5 and 10	38.551
12	(mPC or mPCa or mHSPC or mCSPC or mCRPC or mHRPC or mHSPCa or mCSPCa or mCRPCa or mHRPCa).ti,ab.	5.143
13	(m1PC or m1PCa or m1HSPC or m1CSPC or m1CRPC or m1HRPC or m1HSPCa or m1CSPCa or m1CRPCa or m1HRPCa).ti,ab.	2
14	11 or 12 or 13	42.074
15	randomized controlled trial.pt.	499.673
16	controlled clinical trial.pt.	93.551
17	randomized.ab.	468.321
18	placebo.ab.	204.779
19	clinical trials as topic.sh.	189.996
20	randomly.ab.	326.218
21	trial.ti.	212.194
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1.265.940
23	exp animals/ not humans.sh.	4.669.173
24	22 not 23	1.164.424

25	randomized controlled trial.pt.	499.673
26	randomized.mp.	823.525
27	placebo*.mp.	225.721
28	25 or 26 or 27	896806
29	14 and 24	3673
30	14 and 28	2802
31	29 or 30	3942
32	31 not ((exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp Humans/ or human?.mp.))	3921
33	limit 32 to (english or german)	3726
34	remove duplicates from 33	<b>3.696</b>

## Suche nach Studien für die Validierung der Surrogatendpunkte – Dokumentation der Recherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	31.01.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (7)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp prostate cancer/	211.349
2	exp prostate carcinoma/	31.431
3	(prostat* adj3 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	250.880
4	(prostat* adj3 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	57.026
5	(PC or PCa or HSPC or CSPC or CRPC or HRPC or HSPCa or CSPCa or CRPCa or HRPCa).ti,ab.	158.820
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	379.438
7	exp metastasis/	608.965
8	metasta*.mp.	850.633
9	((cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*) adj3 (disseminat* or spread* or migrat*)).mp.	57.886
10	(secondar* adj3 (cancer* or carcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	27.465
11	7 or 8 or 9 or 10	896.928
12	6 and 11	72.352
13	(mPC or mPCa or mHSPC or mCSPC or mCRPC or mHRPC or mHSPCa or mCSPCa or mCRPCa or mHRPCa).ti,ab.	9.607
14	(m1PC or m1PCa or m1HSPC or m1CSPC or m1CRPC or m1HRPC or m1HSPCa or m1CSPCa or m1CRPCa or m1HRPCa).ti,ab.	5
15	12 or 13 or 14	77.313
16	random*.tw.	1.500.359
17	placebo*.mp.	448.280
18	double-blind*.tw.	206.022
19	16 or 17 or 18	1.753.263
20	15 and 19	7.786
21	20 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	7.645
22	21 not Medline.cr.	7.298
23	limit 22 to (english or german)	7.176
24	remove duplicates from 23	<b>5.003</b>

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Suchoberfläche</b>	Advanced Search <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2020
<b>Suchstrategie</b>	apalutamide OR ARN-509 OR ARN509 OR "ARN 509" OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 OR "JNJ 56021927" OR Erleada <Other terms>
<b>Einschränkung</b>	Keine Einschränkungen
<b>Treffer</b>	72

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	29.01.2020
<b>Suchstrategie</b>	apalutamide OR ARN-509 OR ARN509 OR (ARN 509) OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 OR (JNJ 56021927) OR erleada
<b>Einschränkung</b>	Keine Einschränkungen
<b>Treffer</b>	22

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal Basic Search
<b>Internetadresse</b>	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	APALUTAMIDE OR APALUTAMID OR ERLEADA OR ARN-509 OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 [SearchTerm]
<b>Treffer</b>	78 trials

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
<b>Datum der Suche</b>	29.01.2020
<b>Suchstrategie</b>	<p>Suche nach: <input type="text" value="apalutamid?"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="arn509"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="arn 509"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="arn-509"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="JNJ56021927"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="JNJ 56021927"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="JNJ-56021927"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="erleada"/> in <input type="text" value="Active substance"/></p> <p><input type="text" value="ODER"/> <input type="text" value="956104-40-8"/> in <input type="text" value="CAS-number"/></p> <p><u>(((((((ASUINN="apalutamid"? OR ASUSUPPCODE="apalutamid"? OR ASUODESCNAME="apalutamid"?)) OR (ASUINN="arn509"? OR ASUSUPPCODE="arn509"? OR ASUODESCNAME="arn509"?)) OR (ASUINN="arn 509"? OR ASUSUPPCODE="arn 509"? OR ASUODESCNAME="arn 509"?)) OR (ASUINN="arn-509"? OR ASUSUPPCODE="arn-509"? OR ASUODESCNAME="arn-509"?)) OR (ASUINN="JNJ56021927 "? OR ASUSUPPCODE="JNJ56021927 "? OR ASUODESCNAME="JNJ56021927 "?)) OR (ASUINN="JNJ 56021927 "? OR ASUSUPPCODE="JNJ 56021927 "? OR ASUODESCNAME="JNJ 56021927 "?)) OR (ASUINN="JNJ-56021927 "? OR ASUSUPPCODE="JNJ-56021927 "? OR ASUODESCNAME="JNJ-56021927 "?)) OR (ASUINN="erleada"? OR ASUSUPPCODE="erleada"? OR ASUODESCNAME="erleada"?)) OR ASUCASNR="956104-40-8"?)</u></p>
<b>Einschränkung</b>	No restrictions
<b>Treffer</b>	7

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

## Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Indirekter Vergleich Apalutamid)

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	APALUTAMIDE OR APALUTAMID OR ERLEADA OR ARN-509 OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 [Other Terms]
<b>Treffer</b>	72

## Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Indirekter Vergleich Apalutamid)

<b>Studienregister</b>	EU clinical trials register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	APALUTAMIDE OR APALUTAMID OR ERLEADA OR ARN-509 OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 [SearchTerm]
<b>Treffer</b>	22

## Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP (Indirekter Vergleich Apalutamid)

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal Basic Search
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	APALUTAMIDE OR APALUTAMID OR ERLEADA OR ARN-509 OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 [SearchTerm]
<b>Treffer</b>	78

## Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund (Indirekter Vergleich Apalutamid)

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund Klinische Prüfungen
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	<p>APALUTAMIDE OR APALUTAMID OR ERLEADA OR ARN-509 OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 [Textfelder]</p> <p>APALUTAMIDE OR APALUTAMID OR ERLEADA OR ARN-509 OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 [Title]</p> <p>APALUTAMIDE OR APALUTAMID OR ERLEADA OR ARN-509 OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 [Active Substance]</p> <p>APALUTAMIDE OR APALUTAMID OR ERLEADA OR ARN-509 OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 [Product name/code]</p>
<b>Treffer</b>	7 (ohne Duplikate)

## Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Indirekter Vergleich zVT Docetaxel)

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	20.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	<p>((PROSTATE AND CANCER) OR (PROSTATIC AND NEOPLASMS) OR (PROSTATE AND CARCINOMA) OR (PROSTATE AND TUMOR) OR (PROSTATE AND ADENOCARCINOMA) OR mHSPC OR HSPC OR CSPC OR mCSPC) AND (DOCETAXEL OR TAXOTERE OR RP-56976 OR RP56976 OR NSC-628503 OR CaP)</p> <p>[Other Terms]</p>
<b>Treffer</b>	711

## Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Indirekter Vergleich zVT Docetaxel)

<b>Studienregister</b>	EU clinical trials register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	20.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	<p>((PROSTATE AND CANCER) OR (PROSTATIC AND NEOPLASMS) OR (PROSTATE AND CARCINOMA) OR (PROSTATE AND TUMOR) OR (PROSTATE AND ADENOCARCINOMA) OR mHSPC OR HSPC OR CSPC OR mCSPC) AND (DOCETAXEL OR TAXOTERE OR RP-56976 OR RP56976 OR NSC-628503 OR CaP)</p> <p>[Search Term]</p>
<b>Treffer</b>	178



## Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP (Indirekter Vergleich zVT Docetaxel)

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal Basic Search
<b>Internetadresse</b>	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
<b>Datum der Suche</b>	20.12.2019
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	<p>prostate AND cancer AND DOCETAXEL OR prostate AND cancer AND TAXOTERE OR prostate AND cancer AND RP-56976 OR prostate AND cancer AND RP56976 OR prostate AND cancer AND NSC-628503 OR prostate AND cancer AND CaP OR PROSTATIC AND NEOPLASMS AND DOCETAXEL OR PROSTATIC AND NEOPLASMS AND TAXOTERE OR PROSTATIC AND NEOPLASMS AND RP-56976 OR PROSTATIC AND NEOPLASMS AND RP56976 OR PROSTATIC AND NEOPLASMS AND NSC-628503 OR PROSTATIC AND NEOPLASMS AND CaP OR prostate AND carcinoma AND DOCETAXEL OR prostate AND carcinoma AND TAXOTERE OR prostate AND carcinoma AND RP-56976 OR prostate AND carcinoma AND RP56976 OR prostate AND carcinoma AND NSC-628503 OR prostate AND carcinoma AND CaP</p> <p>[Search Term]</p> <p>PROSTATE AND TUMOR AND DOCETAXEL OR PROSTATE AND TUMOR AND TAXOTERE OR PROSTATE AND TUMOR AND RP-56976 OR PROSTATE AND TUMOR AND RP56976 OR PROSTATE AND TUMOR AND NSC-628503 OR PROSTATE AND TUMOR AND CaP OR PROSTATE AND ADENOCARCINOMA AND DOCETAXEL OR PROSTATE AND ADENOCARCINOMA AND TAXOTERE OR PROSTATE AND ADENOCARCINOMA AND RP-56976 OR PROSTATE AND ADENOCARCINOMA AND RP56976 OR PROSTATE AND ADENOCARCINOMA AND NSC-628503 OR PROSTATE AND ADENOCARCINOMA AND CaP OR mHSPC AND DOCETAXEL OR mHSPC AND TAXOTERE OR mHSPC AND RP-56976 OR mHSPC AND RP56976 OR mHSPC AND NSC-628503 OR mHSPC AND CaP OR HSPC AND DOCETAXEL OR HSPC AND TAXOTERE OR HSPC AND RP-56976 OR HSPC AND RP56976 OR HSPC AND NSC-628503 OR HSPC AND CaP OR CSPC AND DOCETAXEL OR CSPC AND TAXOTERE OR CSPC AND RP-56976 OR CSPC AND RP56976 OR CSPC AND NSC-628503 OR CSPC AND CaP OR mCSPC AND DOCETAXEL OR mCSPC AND TAXOTERE OR mCSPC AND RP-56976 OR mCSPC AND RP56976 OR mCSPC AND NSC-628503 OR mCSPC AND CaP</p> <p>[Search Term]</p>
<b>Treffer</b>	603 (ohne Duplikate)
a: Der Suchstring im WHO ICTRP wurde aufgrund seiner Länge zweigeteilt.	

## Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund (Indirekter Vergleich zVT Docetaxel)

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund Klinische Prüfungen
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	20.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	DOCETAXEL OR TAXOTERE [Textfelder] DOCETAXEL OR TAXOTERE [Title] DOCETAXEL OR TAXOTERE [Active Substance] DOCETAXEL OR TAXOTERE [Product name/code]
<b>Treffer</b>	197 (ohne Duplikate)

### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Suche nach Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten

## Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	(PROSTATE AND CANCER) OR (PROSTATE AND ADENOCARCINOMA) OR (PROSTATE AND NEOPLASMS) OR (PROSTATE AND TUMOR) OR HSPC OR HRPC OR CSPC OR CRPC OR PCA [Other Terms]
<b>Treffer</b>	6467

## Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

<b>Studienregister</b>	EU clinical trials register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	(PROSTATE CANCER) OR (PROSTATE ADENOCARCINOMA) OR (PROSTATE NEOPLASMS) OR (PROSTATE TUMOR) OR HSPC OR HRPC OR CSPC OR CRPC OR PCA [SearchTerm]
<b>Treffer</b>	792

## Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal Basic Search
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	(PROSTATIC AND CANCER) OR (PROSTATIC AND ADENOCARCINOMA) OR (PROSTATIC AND NEOPLASMS) OR (PROSTATIC AND TUMOR) OR HSPC OR HRPC OR CSPC OR CRPC OR PCA [SearchTerm]
<b>Treffer</b>	6753

## Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund Klinische Prüfungen
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.12.2019
<b>Suchstrategie</b>	PROSTATE CANCER OR PROSTATE ADENOCARCINOMA OR PROSTATIC NEOPLASMS OR HRPC OR CRPC OR PCA [Textfelder]
<b>Treffer</b>	165

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Agarwal N, Hussain M. <i>Management of Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer</i> . Hematology/Oncology Clinics of North America. 2013; 27(6):1221-1241.	Intervention
2	Ahmed A, Ali S, Sarkar FH. <i>Advances in androgen receptor targeted therapy for prostate cancer</i> . Journal of Cellular Physiology. 2014; 229(3):271-276.	Population
3	Anonymous. <i>Apalutamide (Erleada) for prostate cancer</i> . Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2018; 60(1551):e124-e125.	Population
4	Barata PC, Sartor AO. <i>Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or</i> . Cancer. 2019; 125(11):1777-1788.	Endpunkte
5	Carretero Gonzalez A, Martin MC, Luyo M, Castellano D, de Velasco G. <i>Challenges of treatment selection in the older prostate patient</i> . Journal of Geriatric Oncology. 2019; 10(4):666-668.	Population
6	Ciccarese C, Massari F, Iacovelli R, Fiorentino M, Montironi R, Di Nunno V, et al. <i>Prostate cancer heterogeneity: Discovering novel molecular targets for therapy</i> . Cancer Treatment Reviews. 2017; 54:68-73.	Population
7	Gourd E. <i>Apalutamide shows efficacy in prostate cancer</i> . Lancet Oncol. 2018; 19(3):e149.	Population
8	Kopp RP, Beer TM. <i>Combining options in metastatic prostate cancer</i> . Nature Reviews Urology. 2019; 16(10):569-570.	Publikationstyp
9	Seymour Z, Hamstra D. <i>Quality of life is not compromised with intensification of androgen therapy in recurrent prostate cancer</i> . The Lancet Oncology. 2018; 19(10):1275-1276.	Population
10	Stein MN, Jang TL. <i>Striving toward a cure for prostate cancer</i> . Journal of Clinical Oncology. 2016; 34(18):2075-2078.	Population
11	The Lancet Oncology. <i>New interventions offer prostate cancer hope</i> . The Lancet Oncology. 2018; 19(4):427.	Population
12	Trewartha D, Carter K. <i>Advances in prostate cancer treatment</i> . Nature Reviews Drug Discovery. 2013; 12(11):823-824.	Population

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Tabelle 4-208: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (Indirekter Vergleich Apalutamid)

Nr	Ausgeschlossene Dokumente (bibliographische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Aggarwal RR, Eggener SE, Chen RC, Heller G, Patnaik A, Xiao H, Weckstein D, Mohler J, Watson M, Taplin M-E, Skoog-Sluman LA, Pereji M, Aikins-Afful E, Parsons JK, Ryan CJ, Morris MJ. <i>A phase 3 study of androgen annihilation in high-risk biochemically relapsed prostate cancer: an Alliance Foundation trial (AFT-19)</i> . Journal of clinical oncology (2018//)36():	Publikationstyp
2	Anonymous. <i>Apalutamide (Erleada) for prostate cancer.</i> . Med Lett Drugs Ther (2018//)60(m52, 2985240r):e124	Population
3	Chi K.N.,Chowdhury S.,Radziszewski P.,Lebret T.,Ozguroglu M.,Sternberg C.,Sims R.B.,Yu M.,Naini V.,Darif M.,Merseburger A.S.. <i>TITAN: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of apalutamide (ARN-509) plus androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC)</i> . Ann. Oncol. (2016//)27((Chi) Experimental Therapeutics, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada,(Chowdhury) Oncology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom,(Radziszewski) Urology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland,(Lebret) Urology, Hospital Foch, Suresnes, France,(Ozguroglu) Medical Oncology, Istanbul University, Istanbul, Turkey,(Sternberg) Oncology, San Camillo and Forlanini Hospitals, Rome, Italy,(Sims, Yu, Naini) WC Clinical Oncology, Janssen Research and Development, Los Angeles, CA, United States,(Darif) Clinical Biostats, Janssen Research and Development, San Diego, CA, United States,(Merseburger) Urology, University Hospital Schleswig-Holstein, Lubeck, Germany):	Publikationstyp
4	Gourd, Elizabeth. <i>Apalutamide shows efficacy in prostate cancer.</i> . Lancet Oncol (2018//)19(100957246):e149	Population
5	Rachner T.D.,Tsourdi E.,Hofbauer L.C.. <i>Apalutamide and metastasis-free survival in prostate cancer</i> . New Engl. J. Med. (2018//)378((Rachner, Tsourdi, Hofbauer) Technische Universitat Dresden, Dresden, Germany):2541	Population
6	Rexer, H,Graefen, M. <i>[Phase III study for local or locally advanced prostate cancer : Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of apalutamide in patients with local high-risk prostate cancer or locally advanced prostate cancer receiving primary radiotherapy (ATLAS) - study AP 90/15 of the AUO]</i> . Urologe A (2017//)56(wsj, 1304110):243	Publikationstyp
7	Tombal B.. <i>Will new AR inhibitors reshape the prostate cancer landscape?</i> . Lancet Oncol. (2014//)15((Tombal) Service d'Urologie, Institut de Recherche Clinique (IREC), Universite Catholique de Louvain, 1200 Brussels, Belgium):912	Publikationstyp

Tabelle 4-209: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (Indirekter Vergleich zVT Docetaxel)



Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	Abdel-Rahman, Omar, Cheung, Winson Y. <i>External validation of the prostatescore model in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer recruited to the CHAARTED study..</i> BJU Int (2018//)122(3):394	Publikationstyp
2	Gravis G., Fizazi K., Esterni B., Protiere C., Habibian M., Soulie M., Latorzeff I., Priou F., Joly F., Oudard S.. <i>Toxicity symptom reporting by patients and clinicians during phase III trial comparing androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in hormone-naive metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15/0403).</i> J. Clin. Oncol. (2010//)28(15 SUPPL. 1):	Endpunkte
3	Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B., Latorzeff I., Delva R., Krakowski I., Laguerre B., Rolland F., Theodore C., Deplanque G., Ferrero J.M., Pouessel D., Mourey L., Beuzeboc P., Zanetta S., Habibian M., Berdah J.F., Dauba J., Baciuchka M., Platini C., Linassier C., Labourey J.L., Machiels J.P., El Kouri C., Ravaud A., Suc E., Eymard J.C., Hasbini A., Bousquet G., Soulie M.. <i>Re: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, open-label, phase 3 trial.</i> J. Urol. (2013//)190(6):2094	Publikationstyp
4	Gravis, Gwenaelle, Marino, Patricia, Joly, Florence, Oudard, Stephane, Priou, Franck, Esterni, Benjamin, Latorzeff, Igor, Delva, Remy, Krakowski, Ivan, Laguerre, Brigitte, Rolland, Frederic, Theodore, Christine, Deplanque, Gael, Ferrero, Jean Marc, Pouessel, Damien, Mourey, Loic, Beuzeboc, Philippe, Zanetta, Sylvie, Habibian, Muriel, Berdah, Jean Francois, Dauba, Jerome, Baciuchka, Marjorie, Platini, Christian, Linassier, Claude, Labourey, Jean Luc, Machiels, Jean Pascal, El Kouri, Claude, Ravaud, Alain, Suc, Etienne, Eymard, Jean Christophe, Hasbini, Ali, Bousquet, Guilhem, Soulie, Michel, Fizazi, Karim. <i>Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15)..</i> Eur J Cancer (2014//)50(5):953	Endpunkte
5	Hassani A, Frew JA, McMenemin RM, Azzabi AS, Pedley ID. <i>An update on clinical outcome data for a phase II randomized study comparing androgen deprivation therapy plus docetaxel versus androgen deprivation therapy alone in men with locally advanced/metastatic hormone sensitive prostate cancer.</i> Journal of clinical oncology (2017//)35(6):	Publikationstyp
6	Hearn J.W.D., Sweeney C., Almassi N., Reichard C.A., Reddy C.A., Hobbs B., Jarrard D.F., Chen Y.-H., Dreicer R., Garcia J.A., Carducci M.A., DiPaola R.S., Sharifi N.. <i>HSD3B1 and overall survival (OS) in men with low-volume (LV) metastatic prostate cancer (PCa) treated with androgen deprivation therapy (ADT) or chemohormonal therapy in the CHAARTED Randomized trial.</i> J. Clin. Oncol. (2019//)37(Supplement 15):	Studientyp
7	James N.D., Sydes M.R., Mason M.D., Clarke N.W., Dearnaley D.P., Spears M.R., Millman R., Parker C.C., Ritchie A.W.S., Russell J.M., Staffurth J., Jones R.J., Cathomas R., Robinson A., Chowdhury S., Tsang D., Brock S., Parikh O., Graham J.D., Parmar M.K.B.. <i>Docetaxel (Doc) +/- zoledronic acid (ZA) for hormone-naive prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE &amp; treatment effects within subgroups (NCT00268476).</i> Eur. J. Cancer (2015//)51(SUPPL. 3):S719	Population

8	James ND, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, Spears MR, Millman R, Parker C, Ritchie AWS, Russell JM, Staffurth J, Jones RJ, Tolan SP, Wagstaff J, Protheroe A, Srinivasan R, Birtle AJ, O'Sullivan JM, Cathomas R, Parmar MMK. <i>Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: first overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476)</i> . Journal of clinical oncology (2015//)33(15):	Publikationstyp
9	James, N D, Sydes, M R, Clarke, N W, Mason, M D, Dearnaley, D P, Anderson, J, Popert, R J, Sanders, K, Morgan, R C, Stansfeld, J, Dwyer, J, Masters, J, Parmar, M K B. <i>STAMPEDE: Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer--a multi-arm multi-stage randomised controlled trial..</i> Clin Oncol (R Coll Radiol) (2008//)20(8):577	Publikationstyp
10	Jarrard DF, Chen Y-H, Liu G, Carducci MA, Eisenberger MA, Wong Y-N, Hahn NM, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin DH, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney C. <i>Impact of metformin on prostate cancer (PC) outcomes in the E3805 CHAARTED trial.</i> Journal of clinical oncology (2017//)35(6):	Publikationstyp
11	Joly F., Gravis G., Oudard S., Soulie M., Esterni B., Protiere C., Habibian M., Latorzeff I., Priou F., Fizazi K.. <i>Patients' self-assessment of tolerance and quality of life during docetaxel-based chemotherapy: Results from a phase III trial in hormone-naïve metastatic prostate cancer patients (GETUG-AFU 15/0403)</i> . J. Clin. Oncol. (2010//)28(15 SUPPL. 1):	Endpunkte
12	Landre, Thierry, Guetz, Gaetan Des, Chouahnia, Kader, Fossey-Diaz, Virginie, Taleb, Cherifa, Culine, Stephane. <i>Is There a Benefit of Addition Docetaxel, Abiraterone, Celecoxib, or Zoledronic Acid in Initial Treatments for Patients Older Than 70 Years With Hormone-sensitive Advanced Prostate Cancer? A Meta-analysis..</i> Clin Genitourin Cancer (2019//)():	Population
13	Latorzeff I., Esterni B., Habibian M., Delplanque G., Theodore C., Baciuchka M., Dauba J., Laguerre B., Krakowski I., Gravis G.. <i>Safety results of a phase III trial evaluating ADT+ docetaxel versus ADT alone in hormone-naïve metastatic prostate cancer patients (GETUG-AFU 15/0403)</i> . J. Clin. Oncol. (2010//)28(15 SUPPL. 1):	Publikationstyp
14	Morgans A.K., Chen Y-H., Jerrard D., Carducci M.A., DiPaola R., Wagner L., Cella D., Sweeney C.. <i>Association between patient reported quality of life (QOL) and survival: Analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer.</i> Ann. Oncol. (2018//)29(Supplement 8):	Studientyp
15	Patrick-Miller LJ, Chen Y-H, Carducci MA, Cella D, DiPaola RS, Gartrell BA, Liu G, Jarrard DF, Morgans AK, Wong Y-N, Sweeney C. <i>Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805)</i> . Journal of clinical oncology (2016//)34():	Endpunkte
16	Riaz I.B., Almutairi A., Ali Z., Alhifany A., Bhattacharjee S., Abraham I., Kohli M.. <i>Abiraterone acetate (AA) or docetaxel (D) in metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs)</i> . J. Clin. Oncol. (2018//)36(6 Supplement 1):	Publikationstyp

17	Sathianathen N.J.,Koschel S.,Thangasamy I.A.,Teh J.,Alghazo O.,Butcher G.,Howard H.,Kapoor J.,Lawrentschuk N.,Siva S.,Azad A.,Tran B.,Bolton D.,Murphy D.G.. <i>Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis.</i> Eur. Urol. (2019//):	Studientyp
18	Schweizer, Michael T,Huang, Peng,Kattan, Michael W,Kibel, Adam S,de Wit, Ronald,Sternberg, Cora N,Epstein, Jonathan I,Eisenberger, Mario A. <i>Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials..</i> Cancer (2013//)119(20):3610	Population
19	Scott E.. <i>Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer.</i> Urol. Oncol. Semin. Orig. Invest. (2017//)35(3):123	Publikationstyp
20	Sydes M.R.,Mason M.D.,Spears M.R.,Clarke N.W.,Dearnaley D.,Ritchie A.W.S.,Russell M.,Gilson C.,Jones R.,De Bono J.,Gillessen S.,Millman R.,Tolan S.,Wagstaff J.,Chowdhury S.,Lester J.,Sheehan D.,Gale J.,Parmar M.K.,James N.D.. <i>PR Adding abiraterone acetate plus prednisolone (AAP) or docetaxel for patients (pts) with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): Directly randomised data from STAMPEDE (NCT00268476).</i> Ann. Oncol. (2017//)28(Supplement 5):v619	Vergleichstherapie
21	Sydes M.R.,Spears M.R.,Mason M.D.,Clarke N.W.,Dearnaley D.P.,de Bono J.S.,Attard G.,Chowdhury S.,Cross W.,Gillessen S.,Malik Z.I.,Jones R.,Parker C.C.,Ritchie A.W.S.,Russell J.M.,Millman R.,Matheson D.,Amos C.,Gilson C.,Birtle A.,Brock S.,Capaldi L.,Chakraborti P.,Choudhury A.,Evans L.,Ford D.,Gale J.,Gibbs S.,Gilbert D.C.,Hughes R.,McLaren D.,Lester J.F.,Nikapota A.,O'Sullivan J.,Parikh O.,Peedell C.,Protheroe A.,Rudman S.M.,Shaffer R.,Sheehan D.,Simms M.,Srihari N.,Strebel R.,Sundar S.,Tolan S.,Tsang D.,Varughese M.,Wagstaff J.,Parmar M.,James N.D.. <i>Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: Directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol.</i> Ann. Oncol. (2018//)29(5):1235	Vergleichstherapie
22	Tassinari, Davide,Tamburini, Emiliano,Gianni, Lorenzo,Drudi, Fabrizio,Fantini, Manuela,Santelmo, Carlotta,Stocchi, Lucia,Montanari, Francesco,Sartori, Sergio. <i>Early Docetaxel and Androgen Deprivation in the Treatment of Metastatic, Hormone-sensitive Prostate Cancer..</i> Rev Recent Clin Trials (2016//)11(4):317	Publikationstyp
23	Trump D.L.. <i>Commentary on "Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, open-label, phase 3 trial."</i> Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey. Urol. Oncol. Semin. Orig. Invest. (2013//)31(8):1845	Publikationstyp

### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund ist in einem separaten Dokument als eigene Referenz zu finden (116).

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden einmal aufgeführt.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums in der Referenz:

ClinicalTrials.gov: Last Update Posted

EU Clinical Trials Register: Start Date

WHO International Clinical Trials Registry: Last refreshed on

PharmNet.Bund: PharmNet.Bund gibt in der RIS-Ausgabe kein Datum aus

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
001	NCT01171898	Aragon Pharmaceuticals, Inc. August 19, 2019. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 (Apalutamide) in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171898</a>	Population
002	NCT01790126	Aragon Pharmaceuticals, Inc. October 2, 2019. ClinicalTrials.gov: The Role of Highly Selective Androgen Receptor (AR) Targeted Therapy in Men With Biochemically Relapsed Hormone Sensitive Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790126</a>	Population
003	NCT01792687	Aragon Pharmaceuticals, Inc. December 3, 2019. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-tumor Activity of Ascending Doses of ARN 509 in Combination With Abiraterone Acetate <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792687</a>	Population
004	NCT01822041	Aragon Pharmaceuticals, Inc. September 13, 2013. ClinicalTrials.gov: 14C-ARN-509 Microtracer Label AME and Absolute BA Study <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822041</a>	Population
005	NCT01946204	Aragon Pharmaceuticals, Inc. May 7, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946204</a>	Population
006	NCT02031666	Aragon Pharmaceuticals, Inc. October 20, 2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Relative Bioavailability of 7 Test Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 in Healthy Male Participants <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031666</a>	Population
007	NCT02106507	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Aragon Pharmaceuticals, Inc. May 3, 2019. ClinicalTrials.gov: ARN 509 Plus Everolimus in Men	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Treatment With Abiraterone Acetate <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106507</a>	
008	NCT02123758	Aragon Pharmaceuticals, Inc. December 6, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123758</a>	Population
009	NCT02160756	Aragon Pharmaceuticals, Inc. October 20, 2016. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of 3 Tablet Formulations vs. Capsule Formulation of JNJ-56021927 in Fasting Healthy Male Participants <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160756</a>	Population
010	NCT02162836	Janssen Pharmaceutical K.K. July 23, 2019. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of JNJ-56021927 in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162836</a>	Population
011	NCT02230033	Aragon Pharmaceuticals, Inc. October 20, 2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Drug-Drug Interaction Between Itraconazole or Gemfibrozil and JNJ-56021927 <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230033</a>	Population
012	NCT02257736	Aragon Pharmaceuticals, Inc. October 25, 2019. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Apalutamide (JNJ-56021927) in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736</a>	Population
013	NCT02489318	Aragon Pharmaceuticals Inc. December 3, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318</a>	Komparator
014	NCT02524717	Aragon Pharmaceuticals, Inc. May 21, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of JNJ-56021927 in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared With Participants With Normal Hepatic Function <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524717</a>	Population
015	NCT02531516	Aragon Pharmaceuticals, Inc. December 3, 2019. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of JNJ-56021927 (Apalutamide) in High-risk Prostate Cancer Subjects Receiving Primary Radiation Therapy: ATLAS <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531516</a>	Population
016	NCT02578797	Aragon Pharmaceuticals, Inc. December 6, 2019. ClinicalTrials.gov: A JNJ-56021927 (ARN-509; Apalutamide) QT/QTc Study <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578797</a>	Population
017	NCT02592317	Aragon Pharmaceuticals, Inc. December 6, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of JNJ-56021927 on the Pharmacokinetics of Multiple Cytochrome P450 and Transporter Substrates in Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592317</a>	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
018	NCT02703623	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute (NCI).September 20, 2019. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate, Prednisone, and Apalutamide With or Without Ipilimumab or Cabazitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703623</a>	Population
019	NCT02721979	University of Washington, Janssen Scientific Affairs, LLC, National Cancer Institute (NCI). June 25, 2019. ClinicalTrials.gov: Apalutamide in Treating Patients With Prostate Cancer Who Are in Active Surveillance <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721979</a>	Studientyp
020	NCT02770391	Case Comprehensive Cancer Center. February 20, 2019. ClinicalTrials.gov: ARN-509 and Leuprolide in Intermediate and High-risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770391</a>	Studientyp
021	NCT02772588	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Janssen Pharmaceuticals, Weill Medical College of Cornell University, University of Michigan.November 22, 2019. ClinicalTrials.gov: AASUR in High Risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772588</a>	Population
022	NCT02789878	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo Janssen, LP. January 25, 2019. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Plus Abiraterone With or Without Apalutamide for High-Risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789878</a>	Population
023	NCT02811809	Robert J Amato, Janssen Scientific Affairs, LLC , The University of Texas Health Science Center, Houston. June 5, 2019. ClinicalTrials.gov: Apalutamide Plus Intermittent Hormone Therapy Versus Intermittent Hormone Therapy Alone in Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811809</a>	Population
024	NCT02835508	Janssen Pharmaceutical K.K. January 11, 2017. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of JNJ-56021927 When Taken Orally as Tablet Formulation in Healthy Male Japanese Participants <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835508</a>	Population
025	NCT02849990	University of Washington, Janssen Scientific Affairs, LLC, National Cancer Institute (NCI). September 13, 2019. ClinicalTrials.gov: A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849990</a>	Studientyp
026	NCT02867020	Latin American Cooperative Oncology Group, Janssen Pharmaceuticals. October 18, 2017. ClinicalTrials.gov: Study of Abiraterone Acetate Plus ADT Versus APALUTAMIDE Versus Abiraterone and APALUTAMIDE in Patients With Advanced Prostate Cancer With Non-castrate Testosterone Levels <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867020</a>	Intervention
027	NCT02903368	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Scientific Affairs, LLC. May 27, 2019. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant And Adjuvant Abiraterone Acetate + Apalutamide Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903368</a>	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
028	NCT02906605	Janssen Research & Development, LLC. November 22, 2016. ClinicalTrials.gov: A Study of the Clinical Activity and Safety of JNJ-64041809, a Live Attenuated <i>Listeria Monocytogenes</i> Immunotherapy, in Combination With Apalutamide Versus Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906605</a>	Population
029	NCT02913196	Weill Medical College of Cornell University, Janssen Scientific Affairs, LLC. January 14, 2019. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With mCRPC <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913196</a>	Population
030	NCT02924766	Janssen Research & Development, LLC. July 29, 2019. ClinicalTrials.gov: A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924766</a>	Population
031	NCT02949284	Rutgers, The State University of New Jersey, National Cancer Institute (NCI). February 26, 2019. ClinicalTrials.gov: Androgen Receptor Antagonist ARN-509 With or Without Abiraterone Acetate, Gonadotropin-Releasing Hormone Analog, and Prednisone in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer Undergoing Surgery <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949284</a>	Population
032	NCT03009981	Alliance Foundation Trials, LLC., Janssen Research & Development, LLC. May 29, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009981</a>	Population
033	NCT03080116	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. April 19, 2019. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Degarelix With or Without Apalutamide (ARN-509) Followed by Radical Prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116</a>	Population
034	NCT03088124	Institut Paoli-Calmettes, Janssen-Cilag Ltd. September 27, 2019. ClinicalTrials.gov: Active Surveillance With or Without Apalutamide Treatment in Low Risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088124</a>	Population
035	NCT03093272	Dana-Farber Cancer Institute, Janssen Pharmaceutica. September 17, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Docetaxel + ARN-509 in Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272</a>	Population
036	NCT03098836	Daniel George, MD, Janssen Scientific Affairs, LLC, Duke University. November 28, 2019. ClinicalTrials.gov: Apalutamide and Abiraterone Acetate in African American and Caucasian Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098836</a>	Population
037	NCT03124433	Singapore General Hospital. December 2, 2019. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Apalutamide (ARN509) and Radical Prostatectomy in Treatment of Intermediate to High Risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124433</a>	Population
038	NCT03141671	Dana-Farber Cancer Institute, Janssen Pharmaceutica. July 4, 2019. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone and Apalutamide for Rising PSA After RP (FORMULA-509)	Population



Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141671</a>	
039	NCT03170960	Exelixis. December 12, 2019. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960</a>	Intervention
040	NCT03173859	University of Athens. June 2, 2017. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Rotations Between Abiraterone Acetate and Apalutamide in mCRPC Patients <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859</a>	Population
041	NCT03279250	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute (NCI) Janssen Scientific Affairs, LLC. June 7, 2019. ClinicalTrials.gov: Apalutamide and Gonadotropin-Releasing Hormone Analog With or Without Abiraterone Acetate in Treating Participants With Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279250</a>	Population
042	NCT03298087	VA Office of Research and Development. September 25, 2019. ClinicalTrials.gov: Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298087</a>	Studientyp
043	NCT03311555	Tian Zhang, MD, Duke University. October 18, 2019. ClinicalTrials.gov: A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555</a>	Population
044	NCT03360721	M.D. Anderson Cancer Center, Janssen Scientific Affairs, LLC. December 31, 2019. ClinicalTrials.gov: Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360721</a>	Population
045	NCT03365297	CCTU- Cancer Theme , Janssen-Cilag Ltd., Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. November 19, 2019. ClinicalTrials.gov: Therapeutics in Active Prostate Cancer Surveillance <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365297</a>	Population
046	NCT03371719	NRG Oncology National Cancer Institute (NCI). September 5, 2019. ClinicalTrials.gov: BIOMARKER TRIAL of APALUTAMIDE and RADIATION for RECURRENT PROSTATE CANCER <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371719</a>	Population
047	NCT03412396	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute (NCI). November 6, 2019. ClinicalTrials.gov: Apalutamide in Treating Patients With Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412396</a>	Population
048	NCT03436654	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Dana-Farber Cancer Institute. November 13, 2019. ClinicalTrials.gov: Multi-arm Multi-modality Therapy for Very High Risk Localized and Low Volume Metastatic Prostatic Adenocarcinoma <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436654</a>	Intervention
049	NCT03488810	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. July 12, 2018. ClinicalTrials.gov: Apalutamide With Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488810</a>	
050	NCT03503344	University of California, San Francisco, Janssen Pharmaceuticals. September 26, 2019. ClinicalTrials.gov: Apalutamide With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503344</a>	Population
051	NCT03523338	Aragon Pharmaceuticals, Inc. December 12, 2019. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Participants With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523338</a>	Population
052	NCT03523442	Janssen Research & Development, LLC. December 6, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Receptor (AR) Antagonist Apalutamide in Chinese Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523442</a>	Population
053	NCT03551782	Janssen Research & Development, LLC. December 6, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Cetrelimab (JNJ-63723283), a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551782</a>	Population
054	NCT03569280	Kangpu Biopharmaceuticals, Ltd. December 13, 2019. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety and Efficacy of KPG-121 Plus Enzalutamide, Abiraterone or Apalutamide in CRPC Patients <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280</a>	Population
055	NCT03581500	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). January 1, 2020. ClinicalTrials.gov: Hyperpolarized Carbon C 13 Pyruvate Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Predicting Treatment Response in Patients With Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581500</a>	Intervention
056	NCT03690141	Effector Therapeutics. December 5, 2019. ClinicalTrials.gov: An Open-label Study Examining the Effect of Tomivosertib (eFT508) in Patients With Advanced Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690141</a>	Population
057	NCT03767244	Janssen Research & Development, LLC. December 12, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Participants With High-Risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767244</a>	Population
058	NCT03770455	Jodi Layton, MD, EMD Serono Tulane University. January 29, 2019. ClinicalTrials.gov: Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455</a>	Population
059	NCT03777982	Dana-Farber Cancer Institute, Janssen Scientific Affairs, LLC. December 12, 2019. ClinicalTrials.gov: Conventional ADT w/ or w/Out Abiraterone Acetate + Prednisone and Apalutamide Following a Detectable PSA After Radiation and ADT <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777982</a>	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
060	NCT03802682	Janssen Research & Development, LLC. May 1, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide Administered Orally as Whole Tablets and as a Mixture in Applesauce in Healthy Participants <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802682</a>	Population
061	NCT03821792	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute (NCI). August 15, 2019. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate, Prednisone, and Apalutamide in Treating Patients With Hormone-Naive Metastatic Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03821792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03821792</a>	Komparator
062	NCT03835533	Parker Institute for Cancer Immunotherapy, Bristol-Myers Squibb, Celldex Therapeutics, Cancer Research Institute, New York City, Inovio Pharmaceuticals Oncovir, Inc. November 18, 2019. ClinicalTrials.gov: Platform Study for Prostate Researching Translational Endpoints Correlated to Response to Inform Use of Novel Combinations <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835533</a>	Population
063	NCT03840200	Hoffmann-La Roche. December 19, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Ipatasertib Administered in Combination With Rucaparib in Participants With Advanced Breast, Ovarian Cancer, and Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840200</a>	Intervention
064	NCT03899077	Cancer Research Antwerp, Janssen Pharmaceutica. April 2, 2019. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy Combined With a LHRH (Ant)Agonist Versus Apalutamide in Patients With Biochemical Recurrence After RP <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899077</a>	Intervention
065	NCT03902951	Jonsson Comprehensive Cancer Center, National Cancer Institute (NCI). November 8, 2019. ClinicalTrials.gov: Antiandrogen Therapy and SBRT in Treating Patients With Recurrent, Metastatic Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902951</a>	Intervention
066	NCT04034095	Janssen Pharmaceutical K.K. December 25, 2019. ClinicalTrials.gov: A Registry Study to Observe Clinical Outcomes of Participants With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095</a>	Studientyp
067	NCT04104893	VA Office of Research and Development, Merck Sharp & Dohme Corp. November 22, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of CHECKPOINT Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893</a>	Population
068	NCT04108208	Janssen Research & Development, LLC. December 13, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Chinese Participants With Non Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NM-CRPC) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108208</a>	Population
069	NCT04134260	NRG Oncology, National Cancer Institute (NCI). November 28, 2019. ClinicalTrials.gov: Testing the Addition of the Drugs, Apalutamide and Abiraterone Acetate With Prednisone, to the Usual Hormone Therapy and Radiation Therapy After Surgery for Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134260</a>	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
070	NCT04154774	Janssen Research & Development, LLC. December 6, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Participants With Severe Hepatic Impairment Compared With Participants With Normal Hepatic Function <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04154774">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04154774</a>	Population
071	NCT04179864	Epizyme, Inc. December 17, 2019. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Open-Label Study in Chemotherapy Naive Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864</a>	Population
072	NCT04181203	UNICANCER Janssen Pharmaceutica. December 2, 2019. ClinicalTrials.gov: Combined Apalutamide, Radiotherapy and LHRH Agonist in Prostate Cancer Patients After Prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181203</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</i>			
073	2011-004103-20	Innocrin Pharmaceuticals Inc. 2011-10-13. EU-CTR: A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004103-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004103-20</a>	Population
074	2015-001111-12	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. 2015-06-12. EU-CTR: An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12</a>	Population
075	2016-002057-38	Janssen-Cilag International N.V. 2016-09-26. EU-CTR: A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38</a>	Population
076	2015-003644-40	Merck Sharp & Dohme Corp. 2016-06-06. EU-CTR: Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Chemotherapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003644-40/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003644-40/</a>	Population
077	2016-003162-13	Clovis Oncology Inc. 2017-02-10. EU-CTR: TRITON2: A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Rucaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003162-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003162-13</a>	Population
078	2016-003163-20	Clovis Oncology Inc. 2017-04-28. EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Rucaparib versus Physician's Choice of Therapy for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003163-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003163-20</a>	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
079	2017-002534-23	Orion Corporation Orion Pharma. 2018-02-08. EU-CTR: SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002534-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002534-23</a>	Population
080	2017-003552-23	Janssen-Cilag International NV. 2018-05-10. EU-CTR: A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23</a>	Population
081	2017-004927-56	Sierra Oncology Inc. 2018-08-10. EU-CTR:A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Dose-ranging Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of SRA737 in Combination With Niraparib in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004927-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004927-56</a>	Population
082	2018-000899-15	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2019-12-03. EU-CTR: Radiotherapy and 6-month androgen deprivation therapy with or without apalutamide in Intermediate and Limited High Risk Localized Prostate Cancer: a phase III study <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000899-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000899-15</a>	Population
083	2018-002249-13	Orion Corporation Orion Pharma. 2019-02-04. EU-CTR: SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-209 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER OR ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002249-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002249-13</a>	Population
084	2019-002104-40	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). 2019-11-12. ClinicalTrials.gov: A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002104-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002104-40</a>	Population
<b>WHO ICTRP</b>			
085	JPRN-JapicCTI-163117	Janssen Pharmaceutical K. K. 2016. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163117">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163117</a>	Population
086	JPRN-JapicCTI-163123	Janssen Pharmaceutical K. K. . 2016. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer.	Population

Nr.	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163123">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163123</a>	
087	JPRN-JapicCTI-194783	Janssen Pharmaceutical K. K. 2019. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Apalutamide in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who are Candidates for Radical Prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194783">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194783</a>	Population
088	DRKS00007764	Janssen Research & Development LLC. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects With Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007764">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007764</a>	Population
<i>PharmNet.Bund</i>			
Keine zusätzliche Studie in PharmNet.Bund identifiziert.			

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-210: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossenen Studien (Indirekter Vergleich Apalutamid)

Studien, die in mehr als einem Studienregister identifiziert wurden, werden einmal aufgeführt.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums in der Referenz:

ClinicalTrials.gov: Last Update Posted

EU Clinical Trials Register: Start Date

WHO International Clinical Trials Registry: Last refreshed on

PharmNet.Bund: PharmNet.Bund gibt in der RIS-Ausgabe kein Datum aus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT03009981	Alliance Foundation Trials LJR&DL. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009981</a>	Population
2	NCT01822041	Aragon Pharmaceuticals I. 2013 Sep 13. ClinicalTrials.gov: 14C-ARN-509 Microtracer Label AME and Absolute BA Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822041</a>	Population

3	NCT02031666	Aragon Pharmaceuticals I. 2016 Okt 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Relative Bioavailability of 7 Test Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 in Healthy Male Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031666</a>	Population
4	NCT02160756	Aragon Pharmaceuticals I. 2016 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of 3 Tablet Formulations vs. Capsule Formulation of JNJ-56021927 in Fasting Healthy Male Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160756</a>	Population
5	NCT02230033	Aragon Pharmaceuticals I. 2016 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Drug-Drug Interaction Between Itraconazole or Gemfibrozil and JNJ-56021927. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230033</a>	Population
6	NCT01946204	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946204</a>	Population
7	NCT02524717	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of JNJ-56021927 in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared With Participants With Normal Hepatic Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524717</a>	Population
8	NCT01171898	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 (Apalutamide) in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171898</a>	Population
9	NCT01790126	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: The Role of Highly Selective Androgen Receptor (AR) Targeted Therapy in Men With Biochemically Relapsed Hormone Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790126</a>	Population
10	NCT02257736	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Apalutamide (JNJ-56021927) in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736</a>	Population
11	NCT02531516	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of JNJ-56021927 (Apalutamide) in High-risk Prostate Cancer Subjects Receiving Primary Radiation Therapy: ATLAS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531516</a>	Population
12	NCT01792687	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-tumor Activity of Ascending Doses of ARN 509 in Combination With Abiraterone Acetate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792687</a>	Population

13	NCT02578797	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A JNJ-56021927 (ARN-509; Apalutamide) QT/QTc Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578797</a>	Population
14	NCT02123758	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02123758</a>	Population
15	NCT02592317	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of JNJ-56021927 on the Pharmacokinetics of Multiple Cytochrome P450 and Transporter Substrates in Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592317</a>	Population
16	NCT03523338	Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Participants With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523338</a>	Population
17	NCT03899077	Cancer Research Antwerp Janssen Pharmaceutica. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy Combined With a LHRH (Ant)Agonist Versus Apalutamide in Patients With Biochemical Recurrence After RP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899077</a>	Intervention
18	NCT02770391	Case Comprehensive Cancer Center. 2019 Feb 20. ClinicalTrials.gov: ARN-509 and Leuprolide in Intermediate and High-risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770391</a>	Studientyp
19	NCT03365297	CCTU- Cancer Theme Janssen-Cilag Ltd.Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Therapeutics in Active Prostate Cancer Surveillance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365297</a>	Studientyp
20	NCT03141671	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Pharmaceutica. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone and Apalutamide for Rising PSA After RP (FORMULA-509). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141671</a>	Intervention
21	NCT03093272	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Pharmaceutica. 2019 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Docetaxel + ARN-509 in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272</a>	Population
22	NCT02903368	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Scientific Affairs L. 2019 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant And Adjuvant Abiraterone Acetate + Apalutamide Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903368</a>	Population



23	NCT03777982	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Scientific Affairs L. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Conventional ADT w/ or w/Out Abiraterone Acetate + Prednisone and Apalutamide Following a Detectable PSA After Radiation and ADT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777982</a>	Population
24	NCT03098836	Daniel George MJSALDU. 2019 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Apalutamide and Abiraterone Acetate in African American and Caucasian Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098836</a>	Population
25	NCT03690141	Effector Therapeutics. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: An Open-label Study Examining the Effect of Tomivosertib (eFT508) in Patients With Advanced Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690141</a>	Population
26	NCT04179864	Epizyme I. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Open-Label Study in Chemotherapy Naive Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864</a>	Population
27	NCT03488810	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2018 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Apalutamide With Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488810</a>	Population
28	NCT03170960	Exelixis. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960</a>	Intervention
29	NCT03840200	Hoffmann-La Roche. 2019 Dez 19. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Ipatasertib Administered in Combination With Rucaparib in Participants With Advanced Breast, Ovarian Cancer, and Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840200</a>	Intervention
30	NCT03088124	Institut Paoli-Calmettes Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Active Surveillance With or Without Apalutamide Treatment in Low Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088124</a>	Vergleichstherapie
31	NCT02789878	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo Janssen L. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Plus Abiraterone With or Without Apalutamide for High-Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789878</a>	Population
32	NCT02835508	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of JNJ-56021927 When Taken Orally as Tablet Formulation in Healthy Male Japanese Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835508</a>	Population

33	NCT02162836	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2019 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of JNJ-56021927 in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162836</a>	Population
34	NCT04034095	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2019 Dez 25. ClinicalTrials.gov: A Registry Study to Observe Clinical Outcomes of Participants With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095</a>	Studientyp
35	NCT02906605	Janssen Research & Development L. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study of the Clinical Activity and Safety of JNJ-64041809, a Live Attenuated Listeria Monocytogenes Immunotherapy, in Combination With Apalutamide Versus Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906605</a>	Population
36	NCT03802682	Janssen Research & Development L. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide Administered Orally as Whole Tablets and as a Mixture in Applesauce in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802682</a>	Population
37	NCT02924766	Janssen Research & Development L. 2019 Jul 29. ClinicalTrials.gov: A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924766</a>	Population
38	NCT03523442	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Receptor (AR) Antagonist Apalutamide in Chinese Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523442</a>	Population
39	NCT04154774	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Participants With Severe Hepatic Impairment Compared With Participants With Normal Hepatic Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04154774">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04154774</a>	Population
40	NCT03551782	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Cetrelimab (JNJ-63723283), a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551782</a>	Population
41	NCT03767244	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Participants With High-Risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767244</a>	Population

42	NCT04108208	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Chinese Participants With Non Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NM-CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108208</a>	Population
43	NCT03770455	Jodi Layton MESTU. 2019 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455</a>	Population
44	NCT03902951	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Antiandrogen Therapy and SBRT in Treating Patients With Recurrent, Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902951</a>	Studientyp
45	NCT03569280	Kangpu Biopharmaceuticals L. 2019 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety and Efficacy of KPG-121 Plus Enzalutamide, Abiraterone or Apalutamide in CRPC Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280</a>	Population
46	NCT02867020	Latin American Cooperative Oncology Group Janssen Pharmaceuticals. 2017 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Study of Abiraterone Acetate Plus ADT Versus APALUTAMIDE Versus Abiraterone and APALUTAMIDE in Patients With Advanced Prostate Cancer With Non-castrate Testosterone Levels. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867020</a>	Vergleichstherapie
47	NCT03360721	M.D.Anderson Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360721</a>	Population
48	NCT03581500	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Hyperpolarized Carbon C 13 Pyruvate Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Predicting Treatment Response in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581500</a>	Studientyp
49	NCT03821792	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate, Prednisone, and Apalutamide in Treating Patients With Hormone-Naive Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03821792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03821792</a>	Studientyp
50	NCT02703623	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate, Prednisone, and Apalutamide With or Without Ipilimumab or Cabazitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703623</a>	Population

51	NCT03412396	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Apalutamide in Treating Patients With Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412396</a>	Population
52	NCT03279250	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Janssen Scientific Affairs L. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Apalutamide and Gonadotropin-Releasing Hormone Analog With or Without Abiraterone Acetate in Treating Participants With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279250</a>	Population
53	NCT02106507	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Aragon Pharmaceuticals I. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: ARN 509 Plus Everolimus in Men With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Treatment With Abiraterone Acetate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106507</a>	Population
54	NCT03436654	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Dana-Farber Cancer Institute. 2019 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Multi-arm Multimodality Therapy for Very High Risk Localized and Low Volume Metastatic Prostatic Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436654</a>	Vergleichstherapie
55	NCT02772588	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Pharmaceuticals Weill Medical College of Cornell University University of Michigan. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: AASUR in High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772588</a>	Population
56	NCT03371719	NRG Oncology National Cancer Institute (NCI). 2019 Sep 5. ClinicalTrials.gov: BIOMARKER TRIAL of APALUTAMIDE and RADIATION for RECURRENT PROSTATE CANCER. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371719</a>	Population
57	NCT04134260	NRG Oncology National Cancer Institute (NCI). 2019 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Testing the Addition of the Drugs, Apalutamide and Abiraterone Acetate With Prednisone, to the Usual Hormone Therapy and Radiation Therapy After Surgery for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134260</a>	Population
58	NCT03835533	Parker Institute for Cancer Immunotherapy Bristol-Myers Squibb Celldex Therapeutics Cancer Research Institute NYCIPOI. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Platform Study for Prostate Researching Translational Endpoints Correlated to Response to Inform Use of Novel Combinations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03835533</a>	Population
59	NCT02811809	Robert J Amato Janssen Scientific Affairs LTUoTHSCH. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Apalutamide Plus Intermittent Hormone Therapy Versus Intermittent Hormone Therapy Alone in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811809</a>	Population

60	NCT02949284	Rutgers TSUoNJNCIN. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Androgen Receptor Antagonist ARN-509 With or Without Abiraterone Acetate, Gonadotropin-Releasing Hormone Analog, and Prednisone in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949284</a>	Population
61	NCT03124433	Singapore General Hospital. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Apalutamide (ARN509) and Radical Prostatectomy in Treatment of Intermediate to High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124433</a>	Population
62	NCT03311555	Tian Zhang MDU. 2019 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555</a>	Population
63	NCT04181203	UNICANCER Janssen Pharmaceutica. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Combined Apalutamide, Radiotherapy and LHRH Agonist in Prostate Cancer Patients After Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181203</a>	Population
64	NCT03080116	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Degarelix With or Without Apalutamide (ARN-509) Followed by Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116</a>	Population
65	NCT03173859	University of Athens. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Rotations Between Abiraterone Acetate and Apalutamide in mCRPC Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859</a>	Population
66	NCT03503344	University of California SFJP. 2019 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Apalutamide With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503344</a>	Population
67	NCT02721979	University of Washington Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Apalutamide in Treating Patients With Prostate Cancer Who Are in Active Surveillance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721979</a>	Studientyp
68	NCT02849990	University of Washington Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2019 Sep 13. ClinicalTrials.gov: A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849990</a>	Studientyp
69	NCT03298087	VA Office of Research and Development. 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298087</a>	Studientyp

70	NCT04104893	VA Office of Research and Development Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study of CHeckpoint Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104893</a>	Intervention
71	NCT02913196	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs L. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913196</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
72	2019-002104-40	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). 2019 Nov 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002104-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002104-40</a>	Intervention
73	2016-003162-13	Clovis Oncology I. 2017 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: TRITON2: A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Rucaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003162-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003162-13</a>	Population
74	2016-003163-20	Clovis Oncology I. 2017 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Rucaparib versus Physician's Choice of Therapy for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homo... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003163-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003163-20</a>	Population
75	2011-004103-20	Innocrin Pharmaceuticals I. 2011 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004103-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004103-20</a>	Population
76	2016-002057-38	Janssen-Cilag International N.V.. 2016 Sep 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38</a>	Population

77	2017-003552-23	Janssen-Cilag International NV. 2018 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23</a>	Population
78	2015-003644-40	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2016 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003644-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003644-40</a>	Population
79	2017-002534-23	Orion Corporation Orion Pharma. 2018 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002534-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002534-23</a>	Population
80	2018-002249-13	Orion Corporation Orion Pharma. 2019 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-209 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER OR ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED BRE...	Population
81	2015-001111-12	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. 2015 Jun 12. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12</a>	Population
82	2017-004927-56	Sierra Oncology I. 2018 Aug 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Dose-ranging Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of SRA737 in Combination With Niraparib in Subjects...	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
83	JPRN-JapicCTI-194783	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Study of Apalutamide in Participants with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who are Candidates for Radical Prostatectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194783</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

84	JPRN-JapicCTI-163123	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163123</a>	Population
85	JPRN-JapicCTI-163117	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: An Efficacy and Safety Study of JNJ56021927 in Participants With Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163117">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163117</a>	Population
86	JPRN-UMIN000036808	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Special drug use-results survey on ERLEADA 60 mg Tablets (Long-term use in patients with non-distant metastatic castration-resistant prostate cancer). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036808">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036808</a>	Studientyp
87	DRKS00007764	Janssen R;Development LLC. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects With Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007764">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007764</a>	Population
<i>PharmNetBund</i>			
-			

Tabelle 4-211: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien (Indirekter Vergleich Docetaxel)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV*</i>			
1	NCT01978873	Orebro University S. 2016 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study Evaluating Chemotherapy in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978873</a>	Intervention
2	NCT00796458	A.O.U.San Giovanni Battista di Torino INCIN. 2013 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Androgen Ablation With or Without Docetaxel in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796458</a>	Publikationstyp
3	NCT03761225	AB Science. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Masitinib Plus Docetaxel in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761225</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4	NCT01081873	Abbott. 2012 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Study to Document Treatment Patterns and to Evaluate Leuprolide and Alternative Therapeutic Approaches to the Treatments of Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081873</a>	Intervention
5	NCT01811810	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Proton Therapy for High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811810</a>	Population
6	NCT00589420	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Sorafenib and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Previous Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589420</a>	Population
7	NCT00327340	Achieve Life Sciences. 2012 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety and Feasibility of OGX-011 in Combination With 2nd-line Chemotherapy in Patients With HRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327340">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327340</a>	Population
8	NCT00487786	Achieve Life Sciences. 2016 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Safety Study of an Antisense Product in Prostate, Ovarian, NSCL, Breast or Bladder Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00487786</a>	Population
9	NCT01188187	Achieve Life Sciences Teva Pharmaceutical Industries. 2016 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Comparison of Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination With OGX-011 in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188187</a>	Vergleichstherapie
10	NCT01083615	Achieve Life Sciences Teva Pharmaceuticals USA. 2016 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Pain Palliation Benefit of Adding Custirsen to Docetaxel Retreatment or Cabazitaxel as Second Line Therapy in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01083615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01083615</a>	Population
11	NCT01234311	Active Biotech AB. 2015 Okt 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234311</a>	Population
12	NCT00560482	Active Biotech AB. 2015 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of ABR-215050 to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560482</a>	Intervention
13	NCT00313456	Agennix. 2012 Mai 10. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of the Oral Platinum Agent Satraplatin in Combination With Weekly Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313456</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
14	NCT00271687	AHS Cancer Control Alberta Cross Cancer Institute. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Exercise in Patients With Docetaxel-Based Chemotherapy for Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00271687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00271687</a>	Population
15	NCT00550810	Alberta Health Services Pfizer AHS Cancer Control Alberta. 2011 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Sudent Maintenance After Response to Taxotere. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550810</a>	Studientyp
16	NCT00052845	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Estramustine, and Exisulind in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052845</a>	Population
17	NCT00041171	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and St. John's Wort in Treating Patients With Solid Tumors That Cannot Be Removed By Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041171</a>	Intervention
18	NCT00005810	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005810</a>	Population
19	NCT00430183	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group NCIC Clinical Trials Group Southwest Oncology Group. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Surgery With or Without Docetaxel and Leuprolide or Goserelin in Treating Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430183">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430183</a>	Population
20	NCT00005960	Amgen National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005960</a>	Population
21	NCT00327288	AmpliMed Corporation. 2015 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Imexon Plus Docetaxel in Lung, Breast or Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327288</a>	Population
22	NCT03119857	Andreas Josefsson G   Åteborg University. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Early Rising PSA Endocrine Treatment Versus Chemo-endocrine Therapy- SPCG14. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03119857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03119857</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23	NCT01513733	Andrew J. Armstrong MDU. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: The CATCH Prostate Cancer Trial: Cabazitaxel And Tasquinimod in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513733</a>	Population
24	NCT00111618	Antisoma Research. 2009 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study of AS1404 With Docetaxel in Patients With Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111618</a>	Population
25	NCT01487902	Asan Medical Center. 2011 Dez 8. ClinicalTrials.gov: The Role of Androgen Deprivation Treatment (ADT) in Docetaxe-Prednisolone Chemotherapy for Castrate-Resistant Prostatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487902</a>	Population
26	NCT01487720	Asan Medical Center. 2013 Dez 3. ClinicalTrials.gov: GEMOX in Docetaxel-Refractory Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487720</a>	Population
27	NCT00571675	Ascenta Therapeutics. 2010 Nov 9. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing AT-101 in Combination With Docetaxel and Prednisone Versus Docetaxel and Prednisone in Men With Chemotherapy-Na +ve Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571675</a>	Population
28	NCT00286793	Ascenta Therapeutics. 2011 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of AT-101 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Men With HRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286793</a>	Population
29	NCT00748358	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2013 Sep 18. ClinicalTrials.gov: An Open-label Phase II Study With SUTENT in Patients Suffering From Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748358</a>	Population
30	NCT03710356	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2018 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Evaluating Efficacy and Safety of Danazol in Severe Hematologic or Pulmonary Disease Related to Telomeropathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710356</a>	Population
31	NCT00764166	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris ARTIC group (oncologists and urologists association). 2008 Okt 1. ClinicalTrials.gov: A Prospective Randomized Phase III Study Comparing Hormonal Therapy +/-Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764166</a>	Population
32	NCT02961257	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Safety of 2 Schedules of Cabazitaxel in Elderly Men With mCRPC Previously Treated With a Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961257</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	NCT03328364	Astellas Pharma a/s Astellas Pharma Inc. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328364">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328364</a>	Population
34	NCT01911741	Astellas Pharma Europe B.V.Medivation IAPI. 2013 Jul 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare Capsule and Tablet Forms of MDV3100 (Enzalutamide) After Administration of a Single Set Dose Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911741</a>	Population
35	NCT01902251	Astellas Pharma Europe B.V.Medivation IAPI. 2014 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Relative Bioavailability Study of Enzalutamide in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902251</a>	Intervention
36	NCT02124668	Astellas Pharma Europe B.V.Medivation IAPI. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Monitor the Safety of Enzalutamide in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124668</a>	Population
37	NCT02116582	Astellas Pharma Europe B.V.Medivation IAPI. 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Enzalutamide After Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116582</a>	Population
38	NCT02288247	Astellas Pharma Europe Ltd.Medivation LLC awosoPIAPI. 2019 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Benefit of Treatment Beyond Progression With Enzalutamide in Men Who Are Starting Treatment With Docetaxel After Worsening of Their Prostate Cancer When Taking Enzalutamide Alone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288247</a>	Population
39	NCT01606982	Astellas Pharma Global Development IMIAPI. 2017 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Provide Expanded Access to MDV3100 and Monitor Its Safety in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606982</a>	Population
40	NCT02441517	Astellas Pharma Global Development IMIAPI. 2018 Apr 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Enzalutamide Re-treatment in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel and/or Cabazitaxel Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441517</a>	Population
41	NCT01650194	Astellas Pharma Global Development IMLawosoPIAPI. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Safety and Tolerability of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650194</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT02380274	Astellas Pharma Global Development IPAPI. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Observational Cohort Study of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02380274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02380274</a>	Population
43	NCT03474107	Astellas Pharma Global Development ISGI-API. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474107</a>	Intervention
44	NCT00514267	Astellas Pharma Inc. 2015 Aug 13. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Study of YM155 + Docetaxel in Subjects With Advanced Hormone Refractory Prostate Cancer and Other Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514267</a>	Population
45	NCT03641560	Astellas Pharma Inc. 2019 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Indian Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641560</a>	Population
46	NCT01284920	Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Study of MDV3100 to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284920</a>	Population
47	NCT01288911	Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2019 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288911</a>	Intervention
48	NCT02669771	Astellas Pharma Inc Pfizer. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Long-Term Specified Drug Use-Results Survey for Xtandi Capsule. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669771</a>	Intervention
49	NCT00848601	Astex Pharmaceuticals Astex Pharmaceuticals I. 2011 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Safety of SGI-1776, A PIM Kinase Inhibitor in Refractory Prostate Cancer and Relapsed/Refractory Non Hodgkin's Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848601</a>	Population
50	NCT00668083	AstraZeneca. 2010 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Observational Retrospective Trial on Sequential Hormonal Therapy in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668083</a>	Intervention
51	NCT00617669	AstraZeneca. 2012 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Phase III Trial of ZD4054 (Zibotentan) (Endothelin A Antagonist) and Docetaxel in Metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617669</a>	Population
52	NCT00314782	AstraZeneca. 2013 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of ZD4054 (Zibotentan) and Docetaxel in Patients With Metastatic HRP. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00314782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00314782</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT01351688	AstraZeneca. 2013 Jul 3. ClinicalTrials.gov: An Open Label Prostate Cancer Study in Japanese Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351688</a>	Population
54	NCT04089553	AstraZeneca. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase II Study of AZD4635 in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089553</a>	Population
55	NCT02740985	AstraZeneca. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Clinical Study of AZD4635 in Patients With Advanced Solid Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740985</a>	Studientyp
56	NCT01078662	AstraZeneca. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Open Label Study to Assess Efficacy and Safety of Olaparib in Confirmed Genetic BRCA1 or BRCA2 Mutation Pats. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078662</a>	Intervention
57	NCT01972217	AstraZeneca Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972217</a>	Population
58	NCT02987543	AstraZeneca Merck Sharp & Dohme Corp.Foundation Medicine IMGI. 2019 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Study of Olaparib (Lynparza) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543</a>	Population
59	NCT01041235	Azaya Therapeutics I. 2012 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Safety Study of a Liposomal Docetaxel Formulation in Patients With Solid Tumors Who Have Failed Previous Therapies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041235</a>	Intervention
60	NCT03339531	Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Optimized 2D-RT for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339531</a>	Intervention
61	NCT00305747	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Diindolylmethane in Treating Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer That Has Not Responded To Previous Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305747</a>	Population
62	NCT00078923	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Soy Isoflavones in Treating Patients Who Are Undergoing Radical Prostatectomy for Stage I or Stage II Adenocarcinoma of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078923</a>	Intervention
63	NCT00258284	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Capecitabine and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258284</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	NCT01468532	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Prednisone, and Pasireotide in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01468532</a>	Population
65	NCT01051570	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2018 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Carboplatin, Everolimus, and Prednisone in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Progressed After Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051570</a>	Population
66	NCT00499694	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Satraplatin and Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499694</a>	Population
67	NCT01270880	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Hsp90 Inhibitor STA-9090 in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270880</a>	Population
68	NCT01907009	Barts & The London NHS Trust. 2015 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A PHASEII STUDY EVALUATING INTRAVENOUS MELPHALAN WITH AUTOLOGOUS WHOLE BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION (PBSCT)OVER THREE CYCLES IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (MEL-CAP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907009</a>	Population
69	NCT01685489	Bastyr University University of Washington Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2015 Okt 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b Dose Escalation Trial of PSK- $\gamma$ /Placebo With Docetaxel to Treat Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685489</a>	Population
70	NCT00805701	Bay State Clinical Trials IG. 2014 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study Assessing The Efficacy And Safety Of Avodart (Dutasteride) At Improving Urinary Symptoms In Men With Prostate Cancer Who Are Undergoing Seed Implantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805701</a>	Population
71	NCT01106352	Bayer. 2017 Jan 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Alpharadin With Docetaxel in Patients With Bone Metastasis From Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106352</a>	Population
72	NCT02729103	Bayer. 2018 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Treatment Patterns in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103</a>	Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT02034552	Bayer. 2019 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase IIa Efficacy and Safety Study of Radium-223 Dichloride With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552</a>	Population
74	NCT03419442	Bayer. 2019 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Multi-academic Center Study of Xofigo Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442</a>	Population
75	NCT02799602	Bayer Orion Corporation OP. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: ODM-201 in Addition to Standard ADT and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799602</a>	Intervention
76	NCT00242918	Benaroya Research Institute AstraZeneca Sanofi. 2012 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Effectiveness Study of Docetaxel and ZD1839 Followed by Removal of the Prostate to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242918</a>	Studientyp
77	NCT00577356	Benaroya Research Institute Cell Genesys Sanofi. 2011 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Immunotherapy Prior to Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577356</a>	Studientyp
78	NCT01250717	Beth Israel Deaconess Medical Center Walter Reed Army Medical Center Dana-Farber Cancer Institute. 2014 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy in Patients With High Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250717</a>	Population
79	NCT03102606	BeyondSpring Pharmaceuticals Inc.Chiltern International Inc.ICON plc. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Plinabulin vs. Pegfilgrastim in Patients With Solid Tumors Receiving Docetaxel Myelosuppressive Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102606</a>	Population
80	NCT01300533	BIND Therapeutics. 2016 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Study of BIND-014 Given to Patients With Advanced or Metastatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300533</a>	Studientyp
81	NCT01812746	BIND Therapeutics. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Determine the Safety and Efficacy of BIND-014 (Docetaxel Nanoparticles for Injectable Suspension), Administered to Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812746</a>	Population
82	NCT02182219	Boehringer Ingelheim. 2014 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Oral Treatment With BIBF 1120 Together With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182219</a>	Population
83	NCT02182063	Boehringer Ingelheim. 2017 Dez 28. ClinicalTrials.gov: A Study With BIBF 1120 in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182063</a>	Population



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	NCT02204072	Boehringer Ingelheim. 2019 Dez 4. ClinicalTrials.gov: BI836845 Plus Enzalutamide in Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204072</a>	Population
85	NCT02015806	Brigham and Women's Hospital CVS Caremark. 2016 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Robust Evaluation to Measure Improvements in Nonadherence From Low-cost Devices. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015806</a>	Population
86	NCT01169259	Brigham and Women's Hospital National Cancer Institute (NCI) National Heart LaBINOoDSONIoNDaSNNCfCaI. 2019 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169259</a>	Intervention
87	NCT00104130	Bristol-Myers Squibb. 2008 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Study of KOS-862 (Epothilone D) in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104130</a>	Studientyp
88	NCT00050596	Bristol-Myers Squibb. 2011 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With Docetaxel in the Treatment of Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050596</a>	Population
89	NCT00439270	Bristol-Myers Squibb. 2014 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Study of Dasatinib and Docetaxel in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439270</a>	Population
90	NCT00861614	Bristol-Myers Squibb. 2016 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861614</a>	Intervention
91	NCT00744497	Bristol-Myers Squibb. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Dasatinib to Docetaxel Plus Placebo in Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744497</a>	Population
92	NCT04100018	Bristol-Myers Squibb. 2019 Nov 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab or Placebo in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100018</a>	Population
93	NCT02985957	Bristol-Myers Squibb. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Study of Nivolumab Plus Ipilimumab, Ipilimumab or Cabazitaxel in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985957</a>	Population
94	NCT03338790	Bristol-Myers Squibb Clovis Oncology IAPI. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immunotherapy Study of Nivolumab in Combination With Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338790</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	NCT00407251	British Columbia Cancer Agency. 2010 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Study of Patupilone in Prostate Cancer Patients Who Progress After Hormone Therapy and Docetaxel Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407251</a>	Population
96	NCT04015622	British Columbia Cancer Agency. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: PROTRACT (PROstate Cancer TRreatment Optimization Via Analysis of Circulating Tumour DNA) Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015622</a>	Population
97	NCT00003516	Burzynski Research Institute. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003516</a>	Intervention
98	NCT00003517	Burzynski Research Institute National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003517</a>	Intervention
99	NCT00525408	Cadila Pharmaceuticals. 2012 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Mycobacterium w Plus Docetaxel for Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525408</a>	Population
100	NCT01619813	Canadian Cancer Trials Group Oncolytics Biotech. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Reolysin Combined With Docetaxel and Prednisone or Docetaxel and Prednisone Alone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619813</a>	Population
101	NCT00553878	Canadian Urology Research Consortium GlaxoSmithKline. 2016 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Comparing 0.5 mg Dutasteride vs Placebo Daily in Men Receiving Androgen Ablation Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553878</a>	Population
102	NCT01160705	Cancer Trials Ireland. 2019 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Biomarkers of Response to Taxotere in HRPc. ICORG 08-08, V2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160705">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160705</a>	Population
103	NCT03869762	Cancer Trials Ireland. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Denosumab in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869762</a>	Population
104	NCT03804229	Capital Medical University CSPC-NBP Pharmaceutical Co. L. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Butylphthalide Soft Capsule for the Treatment of Vascular Dementia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804229</a>	Population
105	NCT01750866	Case Comprehensive Cancer Center. 2013 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel in Men 75 Years of Age or Older With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750866</a>	Population


Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
106	NCT01927627	Case Comprehensive Cancer Center. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927627</a>	Population
107	NCT03290417	Case Comprehensive Cancer Center. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Correlative Analysis of the Genomics of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Intake in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290417</a>	Population
108	NCT00276549	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Gemcitabine and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276549">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276549</a>	Population
109	NCT01928485	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Green Tea Extract in Treating Patients With Low-Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928485</a>	Population
110	NCT00394810	CASI Pharmaceuticals I. 2008 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Pharmacodynamic Study of Panzem $\tau$ « NCD in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00394810</a>	Population
111	NCT00988208	Celgene. 2018 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Lenalidomide in Combination With Docetaxel and Prednisone for Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988208</a>	Population
112	NCT00477529	Celgene. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: ABI-008 Trial in Patients With Hormone-refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477529</a>	Population
113	NCT01353625	Celgene. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Safety and Tolerability of Oral CC-115 for Patients With Advanced Solid Tumors, and Hematologic Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353625</a>	Intervention
114	NCT00103428	Cell Genesys. 2006 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Intravenous CG7870 in Combination With Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103428</a>	Population
115	NCT00133224	Cell Genesys. 2008 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Docetaxel in Combination With GVAX $\tau$ « Immunotherapy Versus Docetaxel and Prednisone in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133224</a>	Population
116	NCT00089856	Cell Genesys. 2008 Nov 5. ClinicalTrials.gov: GVAX $\tau$ « Vaccine for Prostate Cancer vs Docetaxel & Prednisone in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089856</a>	Population
117	NCT03568656	CellCentric Ltd.. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate CCS1477 in Advanced Tumours. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568656</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT00537381	Centocor I. 2013 Jun 20. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Intetumumab (CNTO 95) in Participants With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537381</a>	Population
119	NCT00401765	Centocor I. 2014 Mai 26. ClinicalTrials.gov: A Study of CNTO 328 in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401765</a>	Population
120	NCT01206036	Central European Society for Anticancer Drug Research. 2016 Jan 27. ClinicalTrials.gov: CESAR Study in Prostate Cancer With Temezirolimus Added to Standard Docetaxel Therapy (CEPTAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206036</a>	Intervention
121	NCT01796028	Centre Antoine Lacassagne. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Metformin-Docetaxel Association in Metastatic Hormone-refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796028</a>	Population
122	NCT01858441	Centre Antoine Lacassagne. 2019 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenetic Study in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Treated With Abiraterone Acetate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858441">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858441</a>	Population
123	NCT03764540	Centre hospitalier de l'Universit� de Montréal (CHUM) Genzyme aSC. 2019 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Versus Cabazitaxel Post Abiraterone or Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540</a>	Population
124	NCT01012141	Centre Jean Perrin. 2013 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Docetaxel With a Phytochemical in Treating Patients With Hormone Independent Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012141</a>	Studientyp
125	NCT02095717	Centre Jean Perrin. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Multicenter Study Comparing Taxotere Plus Curcumin Versus Taxotere Plus Placebo Combination in First-line Treatment of Prostate Cancer Metastatic Castration Resistant (CURTAXEL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095717</a>	Population
126	NCT02362620	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: PROSTAC: Prospective Multi-centre Study of Prognostic Factors in mCRPC Patients Treated With Docetaxel or Cabazitaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362620">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362620</a>	Population
127	NCT03075735	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Medicina en Biomedicina y Salud Instituto de Investigación Biom�dica de Medicina (IBIMA).. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Prospective Multicentre Cohort Study PROREPAIR-B (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	NCT03344835	Chinese University of Hong Kong. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Hong Kong Prostate Cancer Study Group Database. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344835">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344835</a>	Intervention
129	NCT00216099	Christopher Sweeney MELaCWCIIHCRN. 2016 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed as Second-Line Therapy in Treating Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216099</a>	Population
130	NCT00714376	CHU de Quebec-Universite Laval. 2012 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Docetaxel for Clinically Asymptomatic High Risk Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714376">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714376</a>	Studientyp
131	NCT03753334	CHU de Quebec-Universite Laval. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Effects of EPA in Men With Biochemical Recurrence or Progression of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753334</a>	Population
132	NCT03314025	CHU de Quebec-Universite Laval. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Prophylactic Tamsulosin in Prevention of Post-operative Urinary Retention in Men After Transanal Endoscopic Microsurgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314025</a>	Population
133	NCT02333435	CHU de Quebec-Universite Laval. 2019 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Effects of EPA on Prostate Cancer Cells Proliferation and Quality of Life. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333435</a>	Intervention
134	NCT00005857	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Trastuzumab and Docetaxel in Treating Patients Who Have Metastatic Prostate Cancer That Is Refractory to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005857</a>	Population
135	NCT00405210	Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit  Catholique de Louvain. 2011 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of BAY43-9006 and Taxotere to Treat Patient With Prostatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405210</a>	Studientyp
136	NCT00541281	Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit  Catholique de Louvain Sanofi. 2009 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of of Docetaxel vs Docetaxel Estramustine in Hormone Refractory Prostatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541281</a>	Population
137	NCT02975934	Clovis Oncology IFM. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Gene Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934</a>	Population
138	NCT01378091	Columbia University Celgene Corporation. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide and Docetaxel in Subjects With Androgen Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378091</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	NCT00996502	Columbia University Genentech I. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Study of Bevacizumab and Erlotinib for Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996502</a>	Population
140	NCT00629330	Columbia University United States Department of Defense. 2015 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Dissemination of Prostate Cancer Screening to PCP's in African American Communities. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629330</a>	Population
141	NCT03567694	Conjupro Biotherapeutics. 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Single and Multiple Doses of HA115 and Food Effect in Healthy Adult Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567694</a>	Population
142	NCT03356912	Conorzio Oncotech. 2017 Dez 14. ClinicalTrials.gov: CABazitaxel With or Without Prednisone in Patients With Metastatic CAstration REsistant Prostate Cancer Progressed During or After a Previous Docetaxel-based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356912</a>	Population
143	NCT03437941	Corcept Therapeutics. 2019 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate CORT125281 in Combination With Enzalutamide in Patients With mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437941</a>	Population
144	NCT03863145	Cosmo Technologies Ltd CosmoTech. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Maximum Tolerated Dose of Oral CB-03-10 With Dose Expansion Phase, in Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03863145</a>	Intervention
145	NCT00600535	Cougar Biotechnology I. 2013 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetics Study to Assess Abiraterone Acetate Capsule and Tablet Formulations in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600535">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600535</a>	Intervention
146	NCT00485303	Cougar Biotechnology I. 2013 Jul 2. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Prostate Cancer Who Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485303</a>	Studientyp
147	NCT00473512	Cougar Biotechnology I. 2014 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Abiraterone Acetate in Participants With Prostate Cancer Who Have Failed Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473512</a>	Population
148	NCT00638690	Cougar Biotechnology I. 2014 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638690</a>	Population
149	NCT00474383	Cougar Biotechnology I. 2014 Mai 12. ClinicalTrials.gov: An Safety and Efficacy Study of Abiraterone Acetate in Participants With Advanced Prostate Cancer Who Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474383</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
150	NCT01400555	Cougar Biotechnology I. 2018 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of Abiraterone Acetate Administered in Combination With Docetaxel in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400555</a>	Population
151	NCT02859948	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co. L. 2016 Aug 9. ClinicalTrials.gov: A Study of SKLB1028 in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859948</a>	Population
152	NCT03722914	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co. L. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: A Study on the Efficacy and Safety of Benzonatate Soft Capsules for Improving Adult Cough Symptoms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03722914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03722914</a>	Population
153	NCT03922373	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co. L. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Benzonatate Soft Capsule in Chinese Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922373</a>	Population
154	NCT04015024	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co. L. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of SKLB1028 Capsule in the Treatment of Recurrence/Refractory AML Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015024</a>	Population
155	NCT04161547	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co. L. 2019 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Tolerability and Pharmacokinetics of CSPCHA115 Capsules in Chinese Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161547</a>	Population
156	NCT02905565	CSPC-NBP Pharmaceutical Co. L. 2019 Nov 14. ClinicalTrials.gov: NBP in Adult Patients With Acute Ischemic Stroke (AIS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905565</a>	Population
157	NCT00121095	Cytogen Corporation. 2007 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Study of Samarium Sm-153 Lexitronam Combined With Docetaxel for Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121095</a>	Studientyp
158	NCT01588678	Daiichi Sankyo I. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Open-Label, Multiple Ascending Dose Study of DS-3078a, an Oral TORC1/2 Kinase Inhibitor, in Subjects With Advanced Solid Tumors or Lymphomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588678</a>	Population
159	NCT00165386	Dana-Farber Cancer Institute. 2009 Dez 9. ClinicalTrials.gov: MRI-guided Bone Marrow Biopsies of Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165386</a>	Intervention
160	NCT00165399	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Estramustine and Short Term Androgen Withdrawal for Patients With a Rising PSA After Local Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165399">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165399</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
161	NCT01741753	Dana-Farber Cancer Institute. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: BKM120+Abiraterone Acetate for Metastatic CRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741753</a>	Population
162	NCT02207504	Dana-Farber Cancer Institute Astellas Pharma Inc Pfizer. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504</a>	Population
163	NCT00658697	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center Genentech I. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Bevacizumab and Androgen Deprivation Therapy After Definitive Local Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658697</a>	Intervention
164	NCT00139204	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center Massachusetts General Hospital. 2009 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Effects of Chemotherapy on the Uptake and Retention of Carbon 11 Methionine in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139204</a>	Studientyp
165	NCT00134706	Dana-Farber Cancer Institute Bristol-Myers Squibb Beth Israel Deaconess Medical Center Lowell General Hospital Massachusetts General Hospital Oregon Health and Science University Wentworth-Douglass Hospital. 2009 Dez 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Docetaxel Plus Carboplatin in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134706</a>	Population
166	NCT03093272	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Pharmaceutica. 2019 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Docetaxel + ARN-509 in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272</a>	Population
167	NCT01942837	Dana-Farber Cancer Institute Medivation I. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Enzalutamide for CRPC With Correlative Assessment of Androgen Receptor Signaling. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942837</a>	Population
168	NCT02028988	Dana-Farber Cancer Institute Medivation I. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide + External Beam Rt For Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028988</a>	Intervention
169	NCT02268175	Dana-Farber Cancer Institute Medivation I. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide/Leuprolide +/- Abiraterone/Pred in Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268175</a>	Population
170	NCT00005627	Dana-Farber Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Estramustine, Docetaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005627</a>	Population



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
171	NCT00005096	Dana-Farber Cancer Institute National Cancer Institute (NCI) Rhone-Poulenc Rorer. 2017 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Docetaxel in Treating Patients With Stage II or Stage III Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005096</a>	Studientyp
172	NCT00459186	Dana-Farber Cancer Institute Novartis Massachusetts General Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center Oregon Health and Science University. 2016 Mai 16. ClinicalTrials.gov: The Use of RAD001 With Docetaxel in the Treatment of Metastatic, Androgen Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459186</a>	Population
173	NCT00116142	Dana-Farber Cancer Institute Sanofi. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Hormone Suppression and Radiation Therapy for 6 Months With/Without Docetaxel for High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116142</a>	Intervention
174	NCT01385228	Daniel George MGDU. 2018 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Pazopanib, Docetaxel, Prednisone Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385228</a>	Population
175	NCT01144897	Daniel Vaena University of Iowa. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: PET Acetate for Castrate-Resistant Prostate Cancer on Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144897</a>	Population
176	NCT00014456	Dartmouth-Hitchcock Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Plus Filgrastim in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014456</a>	Intervention
177	NCT01981122	Dendreon. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981122</a>	Population
178	NCT00215345	Department of Veterans Affairs NJPS. 2005 Sep 22. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Combination Therapy With Celecoxib and Taxotere for the Treatment of Stage D3 Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215345</a>	Studientyp
179	NCT03432897	Dr Anthony Mega Rhode Island Hospital The Miriam Hospital AstraZeneca Brown University. 2018 Mai 28. ClinicalTrials.gov: BrUOG 337: Olaparib Prior to Radical Prostatectomy For Patients With Locally Advanced Prostate Cancer and Defects in DNA Repair Genes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432897</a>	Population
180	NCT01687049	Dr.Laurence Klotz Sunnybrook Health Sciences Centre. 2012 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Red Yeast Rice in Subjects With Clinically Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687049</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
181	NCT00941915	Duke University. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941915</a>	Population
182	NCT02456571	Duke University Janssen Research & Development L. 2019 Jul 9. ClinicalTrials.gov: CTC Immune Checkpoint. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571</a>	Endpunkte
183	NCT01763944	Duke University National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI) Robert C. Atkins Foundation Cedars-Sinai Medical Center Durham VA Medical Center. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Carbohydrate Restriction and Prostate Cancer Growth. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763944</a>	Population
184	NCT00672594	Duke University Pfizer. 2014 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Study of Sunitinib Malate in Patients With Newly Diagnosed Prostate Cancer Prior to Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00672594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00672594</a>	Population
185	NCT00734851	Duke University Pfizer Sanofi. 2015 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Multimodality Phase II Study in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734851</a>	Population
186	NCT03246347	Earle Burgess Astellas Pharma Inc Medivation IAH. 2019 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel, and Enzalutamide for Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246347</a>	Studientyp
187	NCT00027859	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Southwest Oncology Group Cancer and Leukemia Group B. 2010 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Compared With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027859</a>	Intervention
188	NCT03419234	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2018 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate and Antiandrogen Therapy With or Without Cabazitaxel and Prednisone in Treating Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419234</a>	Population
189	NCT01681823	EcoNugenics. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Effect of Modified Citrus Pectin on PSA Kinetics in Biochemical Relapsed PC With Serial Increases in PSA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681823">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681823</a>	Intervention
190	NCT00278993	Eisai Inc.. 2014 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Evaluating E7389 in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer With Advanced and/or Metastatic Disease Stratified by Prior Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278993</a>	Population
191	NCT00124566	Eisai Inc.. 2016 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study of Irofulven in Patients With Hormone-refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124566</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
192	NCT00466440	Eli Lilly and Company. 2010 Nov 29. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study With Enzastaurin Plus Chemotherapy or Placebo Plus Chemotherapy for Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466440">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466440</a>	Intervention
193	NCT00428714	Eli Lilly and Company. 2011 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Trial of Enzastaurin in Prostate Cancer in Patients Who Have Had Hormonal and Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428714">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428714</a>	Population
194	NCT00683475	Eli Lilly and Company. 2014 Okt 16. ClinicalTrials.gov: A Study of IMC-A12 or Ramucirumab Plus Mitoxantrone and Prednisone in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683475</a>	Intervention
195	NCT00642018	Eli Lilly and Company. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study of an Experimental Chemotherapy Combination to Treat Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642018</a>	Population
196	NCT01204710	Eli Lilly and Company. 2019 Sep 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Olaratumab (IMC-3G3) in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204710">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204710</a>	Intervention
197	NCT02009449	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449</a>	Studientyp
198	NCT04118010	Emory University. 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Vitamin D and Prebiotics for Intestinal Health in Cystic Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04118010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04118010</a>	Population
199	NCT00288444	Emory University Aventis Pharmaceuticals Schering-Plough. 2012 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Interaction of Docetaxel and Lonafarnib in Patients With Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288444</a>	Intervention
200	NCT02202447	Endocyte. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Phase 1 of EC1169 In Patients With Recurrent MCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202447</a>	Population
201	NCT04179864	Epizyme I. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Open-Label Study in Chemotherapy Naive Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179864</a>	Population
202	NCT02621190	Erasmus Medical Center Sanofi. 2016 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive CTCs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621190</a>	Population
203	NCT03050866	Erasmus Medical Center Sanofi. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive Circulating Tumor Cells (CTCs). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050866</a>	Population
204	NCT02606123	ESSA Pharmaceuticals. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Safety and Anti-Tumor Study of Oral EPI-506 for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606123</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	NCT00085228	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Docetaxel With or Without Oblimersen in Treating Patients With Hormone-Refractory Adenocarcinoma (Cancer) of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085228</a>	Population
206	NCT02055716	Evgen Pharma. 2015 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Sulforadex in Healthy Human Males MAD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055716</a>	Population
207	NCT00940225	Exelixis. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib (XL184) in Adults With Advanced Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940225</a>	Population
208	NCT01605227	Exelixis. 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel and Abiraterone or MDV3100. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605227</a>	Population
209	NCT01522443	Exelixis. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib (XL184) Versus Mitoxantrone Plus Prednisone in Men With Previously Treated Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522443</a>	Population
210	NCT03170960	Exelixis. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960</a>	Population
211	NCT03103724	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori M. 2019 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Enzalutamide and the Role of ARv7 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients With Visceral Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103724</a>	Population
212	NCT03206684	Fourth Military Medical University. 2017 Aug 28. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Efficacy and Safety of PEG-rhG-CSF ʘ ěJinyouli-ŧ« ě ě in Reducing Neutropenia in Patients With Cervical Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206684</a>	Population
213	NCT03949634	Fudan University. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Cardiac Safety and Efficacy for Early-stage Breast Cancer Patients Treated With Pegylated Liposomal Doxorubicin ʘ ěPLD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949634</a>	Population
214	NCT03196388	Fundaci ŧ  n Canaria de Investigaci ŧ  n Sanitaria Hospital Universitario de Canarias. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196388</a>	Population
215	NCT03030625	Fundaci ŧ  n de Investigaci ŧ  n Biom ŧ  n dica - Hospital Universitario de La Princesa. 2018 Aug 13. ClinicalTrials.gov: VMAT for Dominant Intraprostatic Lesion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030625</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
216	NCT02730975	Fundaci3n P3blica Andaluza para la gesti3n de la Investigaci3n en Sevilla. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Food-effect Study of Abiraterone Acetate (AA) in Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730975</a>	Population
217	NCT01362374	Genentech I. 2019 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Clinical Pharmacology of GDC-0068 in Combination With Docetaxel, Fluoropyrimidine Plus Oxaliplatin, Paclitaxel, or Enzalutamide in Participants With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362374</a>	Studientyp
218	NCT01485861	Genentech I. 2019 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Study of Ipatasertib or Apatolisib With Abiraterone Acetate Versus Abiraterone Acetate in Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485861</a>	Population
219	NCT02609269	GenomeDx Biosciences Corp. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Decipher Genomics Resource Information Database. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609269">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609269</a>	Intervention
220	NCT01296243	Genta Incorporated. 2012 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Tesetaxel in Chemotherapy-naive Patients With Progressive, Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296243</a>	Population
221	NCT00082134	Genzyme aSCS. 2015 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Study of ILX651 in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082134</a>	Population
222	NCT00215709	Geriatric Oncology Consortium Sanofi. 2007 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Bi-Weekly Administration of Docetaxel for Older Men With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215709</a>	Population
223	NCT01779479	German Breast Group. 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Cabazitaxel Versus Weekly Paclitaxel as Neo-adjuvant Treatment in Patients With Triple Negative or Luminal B/HER2 Normal BC (GENEVIEVE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779479</a>	Intervention
224	NCT02607228	Gilead Sciences. 2019 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607228</a>	Population
225	NCT00558363	GlaxoSmithKline. 2012 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: ARTS - AVODART After Radical Therapy For Prostate Cancer Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558363</a>	Intervention
226	NCT02380313	GlaxoSmithKline. 2016 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide or Aibraterone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02380313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02380313</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
227	NCT00363311	GlaxoSmithKline. 2017 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Assessment Of Dutasteride (AVODART) In Extending The Time To Progression Of Low-Risk, Localized Prostate Cancer In Men. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363311</a>	Population
228	NCT01831791	GlaxoSmithKline. 2018 Jun 20. ClinicalTrials.gov: A Long-term Study to Determine Safety and Efficacy of Dutasteride in Male Subjects With Androgenetic Alopecia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01831791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01831791</a>	Population
229	NCT01458067	GlaxoSmithKline. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: A Phase I/IIa, First Time in Human, Study of GSK2636771 in Subjects With Advanced Solid Tumors With Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458067</a>	Intervention
230	NCT02058368	GlaxoSmithKline. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study to Compare the Efficacy and Safety of Combination Treatment With Dutasteride and Tamsulosin With Tamsulosin Monotherapy, in Men With Moderate to Severe Benign Prostatic Hyperplasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058368</a>	Population
231	NCT03150056	GlaxoSmithKline. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation and Dose Expansion Study of GSK525762 in Combination With Androgen Deprivation Therapy and Other Agents in Subjects With Castrate-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150056">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150056</a>	Population
232	NCT02215096	GlaxoSmithKline. 2019 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Dose-finding Study of GSK2636771 When Administered in Combination With Enzalutamide in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215096</a>	Population
233	NCT03693612	GlaxoSmithKline MedImmune LLC. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: GSK3359609 Plus Tremelimumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693612</a>	Intervention
234	NCT02260817	Global Isotopes LdbaZM. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Expanded Access to Diagnostic Imaging for Staging of Recurrent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260817</a>	Intervention
235	NCT01814150	Gottfried Maya Meir Medical Center. 2013 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: The Association Between Alpha 1 Acid Glycoprotein Level and Outcome Metastatic Cancer Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814150</a>	Studientyp
236	NCT03464201	Grupo Espa  ol de Tumores Hu  rfanos e Infrecuentes Astellas Pharma Inc Apices Soluciones S.L.. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide in Metastatic or Advanced Non-resectable Granulosa Cell Ovarian Tumors: GREKO III Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464201</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
237	NCT00127088	Gustave Roussy CCGP. 2006 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Peri-Operative Docetaxel Plus Laparoscopic Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127088</a>	Studientyp
238	NCT00126230	Gustave Roussy CCGP. 2006 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Trial of Docetaxel-Samarium in Patients With Hormone-Refractory Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126230</a>	Population
239	NCT02044354	Gustave Roussy CCGPS. 2017 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Patient Preference Between Cabazitaxel and Docetaxel in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044354</a>	Population
240	NCT00596011	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Study of Polyphenon E in Men With High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596011</a>	Intervention
241	NCT01036321	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Institute on Minority Health and Health Disparities (NIMHD). 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Phase II Clinical Trial of Purified Isoflavones in Prostate Cancer: Comparing Safety, Effectiveness. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036321</a>	Intervention
242	NCT02403505	Han Xu MDPDSICPMIDI. 2019 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Discovery Stage ANDA Clinical Study About Oncology Drugs and Single Nucleotide Polymorphisms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403505</a>	Intervention
243	NCT01530295	Hanjong Ahn Asan Medical Center. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Biochemical Recurrence Rate of Radical Prostatectomy Combined With Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530295</a>	Studientyp
244	NCT02508636	Hao Nguyen National Comprehensive Cancer Network University of California SF. 2018 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Trial of Radiotherapy With Leuprolide and Enzalutamide in High Risk Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508636</a>	Population
245	NCT02042807	Health Ever Bio-Tech Co. L. 2015 Apr 15. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Effect of MCS <sub>T</sub> « in Prostate Cancer Prevention. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042807</a>	Population
246	NCT03017404	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Dose Increase Finding Study of Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection for Patients With Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017404</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
247	NCT03221881	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemotherapy With a Combination of Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx <sup>TM</sup> ) and Paclitaxel in Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221881</a>	Population
248	NCT00278070	Hellenic Cooperative Oncology Group University of Ioannina. 2008 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Metronomic Oral Vinorelbine in Patients With Metastatic Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278070</a>	Population
249	NCT03903835	Henrik Grönberg The Swedish Research Council Karolinska Institutet. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: ProBio: A Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903835">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903835</a>	Population
250	NCT00003633	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003633</a>	Intervention
251	NCT00002775	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Plus Estramustine in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002775">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002775</a>	Intervention
252	NCT00115635	Herlev Hospital Sanofi Eli Lilly and Company. 2007 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Gemcitabine in Hormonal Refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115635</a>	Population
253	NCT03016312	Hoffmann-La Roche. 2019 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312</a>	Population
254	NCT03072238	Hoffmann-La Roche. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Ipatasertib Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone, Relative to Placebo Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone in Adult Male Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072238</a>	Population
255	NCT03531099	Hospices Civils de Lyon. 2019 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Phase 3, Multicenter, Randomized Study, Evaluating the Efficacy and Tolerability of Focused HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) Therapy Compared to Active Surveillance in Patients With Significant Low Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531099</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
256	NCT01604863	Human Genome Sciences Inc. aGCG. 2012 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Study of HGS1036 in Combination With Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604863</a>	Studientyp
257	NCT03934827	Imperial College London 4D pharma plc. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: MRx0518 in Patients With Solid Tumours Waiting Surgical Removal of the Tumour. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934827</a>	Intervention
258	NCT03763253	Imperial College London Wellcome Trust. 2019 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Treatments to the Local Tumour for Metastatic Prostate Cancer: Assessment of Novel Treatment Algorithms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763253</a>	Intervention
259	NCT00564928	Infinity Pharmaceuticals I. 2012 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Investigate the Clinical Activity of IPI-504 in Patients With Hormone-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564928</a>	Population
260	NCT01446731	Inge Marie Svane Herlev Hospital. 2016 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Dendritic Cell Vaccination and Docetaxel for Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446731</a>	Intervention
261	NCT02968784	InSightec. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Focal ExAblate MR-Guided Focused Ultrasound Treatment for Management of Organ-Confined Intermediate Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968784</a>	Population
262	NCT00925418	Institut Paoli-Calmettes. 2011 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Cryotherapy in the Prevention of Nails Toxicity Induced by Taxotere <sup>®</sup> in Breast or Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925418</a>	Intervention
263	NCT02055846	Institut Paoli-Calmettes. 2015 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Analysis of the Mechanisms of Actions of Heat Shock Protein (Hsp27) Responsible of the Androgen-independent Evolution in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055846</a>	Studientyp
264	NCT03177187	Institute of Cancer Research UKAPIAPCU. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Combination Study of AZD5069 and Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177187</a>	Population
265	NCT03673787	Institute of Cancer Research UKHR. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Trial of Ipatasertib in Combination With Atezolizumab. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673787</a>	Intervention
266	NCT03327662	Institute of Cancer Research UKPCUUoTSJLMG. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Utilising CTC Counts to Optimize Systemic Therapy of Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327662</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
267	NCT03700099	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo Astellas Pharma Inc. 2019 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Biomarker Analysis of Castration-resistant Prostate Cancer Undergoing Treatment With Docetaxel Followed by Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700099</a>	Population
268	NCT01188408	INSYS Therapeutics Inc. 2018 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of LE-DT to Treat Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188408</a>	Population
269	NCT01540071	Io Therapeutics. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Trial of NRX 194204 in Castration- and Taxane-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540071</a>	Population
270	NCT01234025	Ionis Pharmaceuticals I. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of ISIS EIF4E Rx in Combination With Docetaxel and Prednisone (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234025</a>	Population
271	NCT02057666	Ipsen. 2015 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study Of Tasquinimod In Asian Chemo-Naïve Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057666</a>	Population
272	NCT01732549	Ipsen. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Proof of Concept Study of Maintenance Therapy With Tasquinimod in Patients With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer Who Are Not Progressing After a First Line Docetaxel Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732549">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732549</a>	Population
273	NCT03230734	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Sequencing of Radium-223 and Docetaxel in Symptomatic Bone-only Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230734</a>	Population
274	NCT00619996	Italian Trial in Medical Oncology. 2009 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Study of Sorafenib and Docetaxel in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619996</a>	Population
275	NCT03501173	Janssen Inc.. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Participants With Advanced Prostate Cancer in Canada. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501173</a>	Studientyp
276	NCT02162836	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2019 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of JNJ-56021927 in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162836</a>	Population
277	NCT04034095	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2019 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Registry Study to Observe Clinical Outcomes of Participants With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034095</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
278	NCT01017939	Janssen Research & Development L. 2013 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Drug-Drug Interaction Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone With Dextromethorphan and Theophylline in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017939</a>	Population
279	NCT01795703	Janssen Research & Development L. 2015 Nov 4. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Abiraterone in Participants With Prostate Cancer Who Have Received Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795703</a>	Studientyp
280	NCT01685983	Janssen Research & Development L. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) and Prednisolone in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685983</a>	Studientyp
281	NCT01703481	Janssen Research & Development L. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JNJ-42756493 in Adult Participants With Advanced or Refractory Solid Tumors or Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703481</a>	Population
282	NCT01695135	Janssen Research & Development L. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695135</a>	Population
283	NCT01715285	Janssen Research & Development L. 2019 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Participants With High-Risk, Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer (mHNPc). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715285</a>	Intervention
284	NCT02854436	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854436</a>	Population
285	NCT03748641	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748641</a>	Intervention
286	NCT02873013	Japan Study Group of Prostate Cancer. 2019 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Asia Study Group of Prostate Cancer (A-CaP Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02873013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02873013</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
287	NCT01541007	Jeffrey Yachnin M.D. PSKUH. 2015 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Study Looking at Novel Scheduling of Cabazitaxel for Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541007</a>	Intervention
288	NCT04102124	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: A Study of SHR3680 in Combination With SHR3162 in the Treatment of mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102124</a>	Population
289	NCT00598858	John P.Fruehauf Sanofi University of California I. 2016 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Docetaxel on Newly Diagnosed Intermediate and High Grade Cancer of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598858</a>	Studientyp
290	NCT00879619	John P.Fruehauf Sanofi University of California I. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Taxotere/Prednisone Plus Sunitinib in Chemotherapy-Na +ve, Hormone Refractory Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879619</a>	Population
291	NCT00949819	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Active Surveillance for Cancer of the Prostate (ASCaP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949819</a>	Population
292	NCT02425228	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Prospective Assessment of Image Registration for the Diagnosis of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425228</a>	Population
293	NCT00087035	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Erlotinib in Treating Older Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087035</a>	Studientyp
294	NCT03582475	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab With Combination Chemotherapy in Treating Participants With Locally Advanced or Metastatic Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium or Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475</a>	Intervention
295	NCT02176902	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Low-Fat Diet and Fish Oil in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176902</a>	Intervention
296	NCT01483586	KangLaiTe USA. 2014 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Kanglaite Gelcaps in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483586</a>	Population
297	NCT03569280	Kangpu Biopharmaceuticals L. 2019 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety and Efficacy of KPG-121 Plus Enzalutamide, Abiraterone or Apalutamide in CRPC Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
298	NCT00870714	Kansas City Veteran Affairs Medical Center Sanofi. 2009 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy With Docetaxel and Ketoconazole in Patients With High-Risk Prostate Cancer: A Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870714">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870714</a>	Studientyp
299	NCT01677897	Kantonsspital Graubünden Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Impact of the Addition of Metformin to Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677897</a>	Population
300	NCT01741116	Korean Cancer Study Group. 2012 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Dovitinib(TKI258) in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741116</a>	Population
301	NCT02293707	Laboratoires Leurquin Mediolanum Università degli Studi di Genova. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Phase II Randomised Trial of Three Regimens of GX301 Vaccination in Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293707</a>	Population
302	NCT04060394	Laekna Limited. 2019 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Dose-Escalation and Efficacy Study of LAE001/Prednisone Plus Afuresertib Patients With m-CRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060394">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060394</a>	Population
303	NCT02121600	Lawson Health Research Institute OICR. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: 18F-FCH PET/MRI to Assess Tumor Response in Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121600</a>	Population
304	NCT02776436	Leiden University Medical Center. 2019 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Reducing Dexamethasone Around Docetaxel Infusion. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776436</a>	Studientyp
305	NCT00251225	Leonard Appleman Novartis Pharmaceuticals University of Pittsburgh. 2017 Aug 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Imatinib and Docetaxel in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251225</a>	Population
306	NCT03449719	Lorenzo Livi Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Phase II Randomized Trial of Radiation Therapy in Oligometastatic mCRPC Prostate Cancer (ARTO). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449719</a>	Population
307	NCT00676780	Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport Polyphenon Pharma. 2012 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Green Tea Extract and Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676780</a>	Intervention
308	NCT00514540	M.D.Anderson Cancer Center. 2014 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Anaplastic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
309	NCT01054313	M.D.Anderson Cancer Center. 2015 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Sirolimus in Patients With Advanced Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054313</a>	Intervention
310	NCT00824811	M.D.Anderson Cancer Center Allergan. 2012 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Topical Cyclosporine vs. Placebo for Epiphora Associated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824811</a>	Intervention
311	NCT01410942	M.D.Anderson Cancer Center American Cancer Society I. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Multimodal Therapy for the Treatment of Fatigue in Patients With Prostate Cancer Receiving Radiotherapy With Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410942</a>	Intervention
312	NCT00933426	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Corporation. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Paclitaxel in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933426</a>	Population
313	NCT00080678	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Docetaxel With or Without Imatinib Mesylate in Treating Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer and Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080678</a>	Intervention
314	NCT00084825	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Imatinib Mesylate in Treating Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer and Bone Metastases That Progressed on the Docetaxel and Placebo Group of MDA-ID-030008. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084825</a>	Intervention
315	NCT00024167	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy With or Without Strontium-89 in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024167</a>	Intervention
316	NCT01076335	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Hormones + Docetaxel in Node-Positive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076335</a>	Studientyp
317	NCT00038194	M.D.Anderson Cancer Center Novartis. 2018 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Fixed Dose STI571 (Imatinib Mesylate) With Escalating Doses of Docetaxel in Patients With Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038194</a>	Intervention
318	NCT00831792	M.D.Anderson Cancer Center Novartis. 2019 Sep 11. ClinicalTrials.gov: TKI258 in Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831792</a>	Population
319	NCT00500110	M.D.Anderson Cancer Center Novartis Pharmaceuticals. 2015 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Hormonal Ablation, Imatinib Mesylate and Docetaxel for Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500110</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
320	NCT00811031	M.D.Anderson Cancer Center Sanofi. 2012 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Preoperative Docetaxel for Localized Progressive Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811031</a>	Population
321	NCT03753243	Mark Garzotto MMS&DCAPIPVMC. 2019 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Androgen Axis Blockade Prior to Prostatectomy for High Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753243</a>	Population
322	NCT03951831	Mark Stein Regeneron Pharmaceuticals Columbia University. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: REGN2810 Followed by Chemoimmunotherapy for Newly Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951831</a>	Intervention
323	NCT02182622	Martin Gutierrez Novartis Hackensack Meridian Health. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: LDE225 + Docetaxel/Prednisone for Adv/Met Castrate Resistant Prostate Cancer w/ Disease Progression After Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182622</a>	Population
324	NCT00321646	Mary-Ellen Taplin MBIDMCDUGISDCI. 2016 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Bevacizumab Plus Docetaxel in High Risk Patients With Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321646</a>	Intervention
325	NCT00769990	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Genistein in Treating Patients Undergoing External-Beam Radiation Therapy for Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769990</a>	Intervention
326	NCT01560923	Masonic Cancer Center UoM. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Sipuleucel-T and Indoximod for Patients With Refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560923</a>	Population
327	NCT01961843	Massachusetts General Hospital. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate for Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961843</a>	Population
328	NCT00299741	Massachusetts General Hospital United States Department of Defense. 2012 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Study of SU11248 in Men With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299741</a>	Studientyp
329	NCT02366494	Medical College of Wisconsin. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Micro RNAs to Predict Response to Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366494</a>	Studientyp
330	NCT00096304	Medical University of South Carolina. 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Epirubicin and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096304">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096304</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
331	NCT00099086	Medical University of South Carolina. 2018 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Radiation Therapy, and Hormone Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099086</a>	Intervention
332	NCT02946996	Medical University of South Carolina. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Study of Pharmacologic Manipulation of AGE (Advanced Glycation Endproducts) Levels in Prostate Cancer Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946996</a>	Intervention
333	NCT03069937	Medical University of South Carolina Ferring Pharmaceuticals. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Docetaxel Before Degarelix in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069937</a>	Intervention
334	NCT01949519	Medical University of South Carolina National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Lycopene in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949519</a>	Studientyp
335	NCT01335204	Medical University of South Carolina Peregrine Pharmaceuticals. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Ph Ib/IIa Study of Cabazitaxel Plus Bavituximab in Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335204</a>	Population
336	NCT00795171	Medical University of Vienna. 2010 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Biomarker Study for Sunitinib and Docetaxel in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795171</a>	Intervention
337	NCT00072930	MedImmune LLC. 2008 Jan 15. ClinicalTrials.gov: MEDI-522 in the Treatment of Patients With Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072930</a>	Intervention
338	NCT00557037	MEI Pharma I. 2010 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Phenoxydiol in Patients With Castrate and Non-Castrate Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00557037</a>	Intervention
339	NCT00003103	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2013 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy in Treating Patients With Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003103">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003103</a>	Population
340	NCT00587431	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2014 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Docetaxel With Rapid Hormonal Cycling as a Treatment for Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00587431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00587431</a>	Studientyp
341	NCT03574571	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bayer. 2019 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Test Radium-223 With Docetaxel in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574571</a>	Intervention



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
342	NCT01751451	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LOKCIRCIoNjNUHDUFSoMNUSK. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: 3-arm Study of Abiraterone Acetate Alone, Abiraterone Acetate Plus Degarelix, a GnRH Antagonist, and Degarelix Alone for Patients With Prostate Cancer With a Rising PSA or a Rising PSA and Nodal Disease Following Definitive Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751451</a>	Intervention
343	NCT01813370	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Laval University Vancouver General Hospital London Health Sciences Centre Centre Hospitalier Universitaire de Montreal ÔÇô Hospital Notre-Dame Princess Margaret Hospital CCMTBCC. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Registry for Patients Treated on the Clinical Trial TAX 3503. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813370</a>	Studientyp
344	NCT00014352	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Plus Warfarin in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014352</a>	Intervention
345	NCT00059943	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Docetaxel in Treating Older Patients With Metastatic Breast, Lung, or Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059943</a>	Studientyp
346	NCT00539968	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of Lonafarnib and Docetaxel (Study P04467AM1)(TERMINATED). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00539968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00539968</a>	Studientyp
347	NCT01295632	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Different Dose Combinations of Ridaforolimus With MK-2206 or MK-0752 for Participants With Advanced Cancer (MK-8669-049). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295632</a>	Intervention
348	NCT02698176	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Dose Exploration Study With MK-8628 in Participants With Selected Advanced Solid Tumors (MK-8628-006). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02698176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02698176</a>	Population
349	NCT02787005	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)(MK-3475-199/KEYNOTE-199). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787005</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
350	NCT02861573	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861573</a>	Population
351	NCT04191096	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (MK-3475-991/KEYNOTE-991). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191096</a>	Intervention
352	NCT03473925	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925</a>	Population
353	NCT03834506	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-3475-921/KEYNOTE-921). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834506">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834506</a>	Population
354	NCT03834493	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-3475-641/KEYNOTE-641). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834493</a>	Population
355	NCT03834519	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-7339-010/KEYLYNK-010). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834519</a>	Population
356	NCT03076372	Merrimack Pharmaceuticals. 2018 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating MM-310 in Patients With Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076372</a>	Intervention
357	NCT01585246	Michigan State University. 2019 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Saw Palmetto: Symptom Management for Men During Radiation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585246</a>	Population
358	NCT02952742	Midwestern Regional Medical Center. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Black Cohosh for Hot Flashes Due to Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952742</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
359	NCT00064610	Millennium Pharmaceuticals I. 2008 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Dose Escalation Study of VELCADE $\text{\textasciitilde{}}$ and Docetaxel in Patients With Advanced Androgen-Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064610</a>	Studientyp
360	NCT01193244	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Orteronel Plus Prednisone in Participants With Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193244</a>	Population
361	NCT01193257	Millennium Pharmaceuticals IT. 2018 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Orteronel Plus Prednisone in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193257</a>	Population
362	NCT01094288	Millennium Pharmaceuticals IT. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Alisertib Participants With Advanced Solid Tumors Including Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving a Standard Docetaxel Regimen. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094288</a>	Population
363	NCT01084655	Millennium Pharmaceuticals IT. 2019 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Study of TAK-700 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084655</a>	Population
364	NCT01481233	Milton S.Hershey Medical Center. 2013 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Oral Colchicine in Men With Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481233</a>	Population
365	NCT03129139	Minneamrita Therapeutics LLC Translational Drug Development. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 1, Multi-Center, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of Minnelide $\text{\textasciitilde{}}$ Capsules Given Alone or in Combination With Protein-Bound Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129139</a>	Intervention
366	NCT00511576	Mirati Therapeutics Inc.. 2015 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Combination Treatment of MGCD0103 and Docetaxel (Taxotere $\text{\textasciitilde{}}$ ) for Subjects With Advanced Cancer Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511576</a>	Studientyp
367	NCT02219711	Mirati Therapeutics Inc.. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Phase 1/1b Study of MGCD516 in Patients With Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219711</a>	Intervention
368	NCT04028388	Modra Pharmaceuticals. 2019 Jul 22. ClinicalTrials.gov: ModraDoc006/r vs Docetaxel IV in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028388</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
369	NCT03136640	Modra Pharmaceuticals The Netherlands Cancer Institute. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: ModraDoc006/r in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136640</a>	Population
370	NCT00074022	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 24. ClinicalTrials.gov: GTI-2040 and Docetaxel in Treating Patients With Recurrent, Metastatic, or Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Prostate Cancer, or Other Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074022</a>	Population
371	NCT00096499	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 25. ClinicalTrials.gov: SB-715992 in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Docetaxel or Paclitaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096499</a>	Intervention
372	NCT00016107	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Plus Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016107</a>	Intervention
373	NCT00045227	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy With or Without Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045227</a>	Intervention
374	NCT00110214	National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Prednisone With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110214</a>	Population
375	NCT00058253	National Cancer Institute (NCI). 2014 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058253</a>	Studientyp
376	NCT00459407	National Cancer Institute (NCI). 2014 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Defined Green Tea Catechins in Treating Patients With Prostate Cancer Undergoing Surgery to Remove the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459407</a>	Intervention
377	NCT00450957	National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Lycopene in Healthy Male Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450957</a>	Population
378	NCT00058084	National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Ixabepilone Compared With Mitoxantrone and Prednisone in Treating Patients With Refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058084</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
379	NCT01145508	National Cancer Institute (NCI). 2017 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Prednisone With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01145508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01145508</a>	Population
380	NCT01260688	National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Cediranib Maleate With or Without Dasatinib in Patients With HRPC-Resistant to Treatment With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260688</a>	Population
381	NCT00527124	National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Prednisone With or Without Cediranib in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527124</a>	Population
382	NCT03218826	National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: PI3Kbeta Inhibitor AZD8186 and Docetaxel in Treating Patients Advanced Solid Tumors With PTEN or PIK3CB Mutations That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218826</a>	Intervention
383	NCT03517969	National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: ATR Kinase Inhibitor M6620 and Carboplatin With or Without Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517969</a>	Population
384	NCT03317392	National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Olaparib and Radium Ra 223 Dichloride in Treating Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Spread to the Bone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317392</a>	Population
385	NCT00004635	National Cancer Institute (NCI) Holy Cross Hospital FLLSUHSCiNOWSUUoMCUUoPUSNMC. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Thalidomide for the Treatment of Hormone-Dependent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004635</a>	Population
386	NCT00438464	National Cancer Institute (NCI) M.D.Anderson Cancer Center. 2016 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Finasteride in Treating Patients With Stage II Prostate Cancer Who Are Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438464</a>	Intervention
387	NCT00450619	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jan 4. ClinicalTrials.gov: 153Sm-EDTMP With or Without a PSA/TRICOM Vaccine To Treat Men With Androgen-Insensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450619</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
388	NCT00089609	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Thalidomide, Prednisone, and Bevacizumab to Treat Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089609</a>	Intervention
389	NCT00436956	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Okt 8. ClinicalTrials.gov: AZD2171 to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436956</a>	Population
390	NCT00942578	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of Bevacizumab, Lenalidomide, Docetaxel, and Prednisone (ART-P) for Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942578</a>	Population
391	NCT02649855	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and PROSTVAC for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649855</a>	Intervention
392	NCT01683994	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Cabozantinib Plus Docetaxel and Prednisone for Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683994</a>	Intervention
393	NCT00032825	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Ketoconazole Plus Docetaxel to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032825</a>	Population
394	NCT03478904	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478904</a>	Intervention
395	NCT00415779	National Cancer Institute N. 2010 Feb 24. ClinicalTrials.gov: ZANTE: Zometa and Taxotere in Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415779</a>	Population
396	NCT04139772	National Cancer Institute N. 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Docetaxel or Hormone Therapy as Second Line Treatment in Patients With Asymptomatic or Oligosymptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Progressing After Abiraterone or Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139772</a>	Population
397	NCT00743327	National Institute on Aging (NIA) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2012 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Androgen Deprivation Therapy Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743327">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743327</a>	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
398	NCT00020046	National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2012 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Docetaxel With or Without Thalidomide in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020046</a>	Vergleichstherapie
399	NCT00083005	National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Cancer Institute (NCI). 2012 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Estramustine, and Thalidomide in Treating Patients With Androgen-Independent Metastatic Adenocarcinoma of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083005</a>	Population
400	NCT00675545	National University Hospital S. 2012 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Docetaxel Plus Carboplatin in Chemo-naïve Hormone-Refractory Prostate Cancer (HRPC) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675545</a>	Population
401	NCT01803503	National University Hospital S. 2016 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Docetaxel With or Without Low-dose, Short Course Sunitinib in Refractory Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803503</a>	Intervention
402	NCT00471432	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2010 Nov 9. ClinicalTrials.gov: OGX-011 and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471432</a>	Intervention
403	NCT00258388	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2011 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Prednisone With or Without OGX-011 in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Previous Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258388</a>	Population
404	NCT00651326	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2012 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Androgen Suppression Therapy and Radiation Therapy With or Without Docetaxel in Treating Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651326</a>	Population
405	NCT00766324	Nerviano Medical Sciences. 2014 Mai 28. ClinicalTrials.gov: PHA-739358 for Treatment of Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766324</a>	Population
406	NCT01478308	New Mexico Cancer Care Alliance. 2013 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Metformin With Standard Taxotere and Prednisone in the Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478308">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478308</a>	Population
407	NCT03589781	Nikkei (Canada) Marketing Limited. 2019 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Investigating the Effects of Mikei $\uparrow$ « Red Reishi Essence EX on the Immune System of Prostate Cancer Patients and Patients With Non-cancerous Conditions of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589781</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
408	NCT00668642	NorthShore University HealthSystem University of Chicago Northwestern University. 2014 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Effect of Dutasteride on Androgen-Response Gene Expression in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668642</a>	Intervention
409	NCT01087580	Northwestern University Genzyme aSC. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Docetaxel + Prednisone With or Without Radiation for Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087580</a>	Population
410	NCT00452556	Nova Scotia Cancer Centre. 2014 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: The ELDORADO (Eligard+ Docetaxel and Radiotherapy) Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452556</a>	Intervention
411	NCT00285675	Novacea. 2006 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Study of DN-101 (Calcitriol) and Docetaxel in Subjects Previously Enrolled in Studies DN101-002 or DN101-004. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00285675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00285675</a>	Studientyp
412	NCT00273338	Novacea. 2007 Nov 6. ClinicalTrials.gov: DN-101 in Combination With Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (AIPC Study of Calcitriol Enhancing Taxotere [ASCENT-2]). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273338</a>	Population
413	NCT00043576	Novacea Aventis Pharmaceuticals. 2009 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: ASCENT: Androgen Independent Prostate Cancer Study of Calcitriol Enhancing Taxotere. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00043576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00043576</a>	Population
414	NCT00419536	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2010 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Safety of LBH589 Alone and in Combination With Intravenous Docetaxel and Prednisone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00419536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00419536</a>	Studientyp
415	NCT00258765	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2010 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Docetaxel-Zoledronic Acid in High-risk Early Prostate Cancer Following Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258765</a>	Intervention
416	NCT00663832	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2012 Mai 17. ClinicalTrials.gov: A Dose Finding Study With I.V. Panobinostat (LBH589), Docetaxel, and Prednisone in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663832</a>	Population
417	NCT00493766	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2012 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Safety of LBH589 Alone and in Combination With IV Docetaxel and Prednisone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493766</a>	Studientyp
418	NCT00411528	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2013 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Patupilone in Men (≥18 Years) With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411528">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411528</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
419	NCT01634061	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2015 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Phase Ib of Abiraterone Acetate Plus BEZ235 or BKM120 in Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634061</a>	Population
420	NCT01646684	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Pasireotide LAR in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646684</a>	Population
421	NCT03199586	Novita Pharmaceuticals ITDD. 2019 Nov 14. ClinicalTrials.gov: First-in-Human, Dose Finding, Open Label Phase 1A-1B Clinical Trial of Metastasis Inhibitor NP-G2-044 in Patients With Advanced or Metastatic Treatment-Refractory Solid Tumor Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199586</a>	Intervention
422	NCT00959959	Novus Therapeutics I. 2014 Jan 9. ClinicalTrials.gov: ARMOR1: Study of TOK-001 to Treat Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00959959</a>	Population
423	NCT02438007	Novus Therapeutics I. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Galeterone Compared to Enzalutamide In Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA (AR-V7) Metastatic CRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438007</a>	Population
424	NCT03070886	NRG Oncology National Cancer Institute (NCI). 2019 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Antiandrogen Therapy and Radiation Therapy With or Without Docetaxel in Treating Patients With Prostate Cancer That Has Been Removed by Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070886</a>	Population
425	NCT03837353	NYU Langone Health Leap Therapeutics I. 2019 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Parallel Arm Phase 1b/2a Study of DKN-01 as Monotherapy or in Combination With Docetaxel for the Treatment of Advanced Prostate Cancer With Elevated DKK1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837353</a>	Intervention
426	NCT00861471	NYU Langone Health Novartis. 2016 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Docetaxel (Taxotere) and Imatinib Mesylate (Gleevec) in Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861471</a>	Population
427	NCT00003781	OHSU Knight Cancer Institute. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Docetaxel in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003781</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
428	NCT00321698	OHSU Knight Cancer Institute. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy and Docetaxel in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery for Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321698</a>	Population
429	NCT00017563	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Followed by Surgery in Treating Patients With Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017563</a>	Population
430	NCT00482274	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Docetaxel in Treating Patients With Relapsed Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482274</a>	Studientyp
431	NCT00459810	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel Poliglumex and Estradiol in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459810</a>	Intervention
432	NCT01253642	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI) The Wayne D.Kuni and Joan E.Kuni Foundation. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Phenelzine Sulfate and Docetaxel in Treating Patients With Prostate Cancer With Progressive Disease After First-Line Therapy With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253642</a>	Intervention
433	NCT01228084	OHSU Knight Cancer Institute The Wayne D.Kuni and Joan E.Kuni Foundation. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Sulforaphane in Treating Patients With Recurrent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228084</a>	Intervention
434	NCT03495479	Omnitura Therapeutics IVPC. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Aneustat Treatment of Localized Prostate Cancer Under Active Surveillance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03495479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03495479</a>	Population
435	NCT02259114	Oncoethix GmbH. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Dose-Finding Study of MK-8628, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Adults With Selected Advanced Solid Tumors (MK-8628-003). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259114</a>	Population
436	NCT00414388	Oncology Specialists SC. 2014 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Sorafenib to Overcome Resistance to Systemic Chemotherapy in Androgen-independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414388</a>	Population
437	NCT00274287	Oncology Specialists SCGaSC. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: GM-CSF for Maintenance of Prostate Cancer for Patients Responding to Taxotere. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274287</a>	Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
438	NCT03643107	Oncology Venture Smerud Medical Research International AS. 2018 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Irofulven in AR-targeted and Docetaxel-Pretreated mCRPC Patients With Drug Response Predictor (DRP <sub>T</sub> «). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643107</a>	Population
439	NCT01614002	Onkovis GmbH AKP Freiburg GmbH. 2015 Jun 4. ClinicalTrials.gov: A Non Interventional Study With Doce Onkovis (Docetaxel) Utilized for the Treatment of Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614002</a>	Studientyp
440	NCT02274623	OPKO Health I. 2019 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Effect of CTAP101 Capsules on Ca/iPTH in Advanced Breast/Prostate Cancer Patients Treated With Denosumab/Zoledronic Acid. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274623</a>	Intervention
441	NCT04033328	Oric Pharmaceuticals. 2019 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Study of ORIC-101 in Combination With Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033328</a>	Intervention
442	NCT01784757	Orion Corporation OPEP. 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of ODM-201 in Subjects With Metastatic Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784757</a>	Population
443	NCT01194960	Oxford BioMedica MedSource LLC. 2012 Nov 27. ClinicalTrials.gov: TroVax <sub>T</sub> « In Subjects With Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194960</a>	Population
444	NCT03137758	Pellficure Pharmaceuticals I. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of PCUR-101 in Combination With Androgen Suppression Therapy in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137758</a>	Population
445	NCT03343977	Peng Wang MPUoK. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Toxicity & Pharmacokinetics of 2 & 3-weekly Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343977</a>	Intervention
446	NCT00137436	Pfizer. 2011 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Study Of SU011248 In Combination With Docetaxel (Taxotere) And Prednisone In Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137436</a>	Studientyp
447	NCT00676650	Pfizer. 2013 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Sunitinib Plus Prednisone In Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure Of Docetaxel Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676650">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676650</a>	Population
448	NCT00313781	Pfizer. 2013 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Study of CP-751,871 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Patients With Hormone Insensitive Prostate Cancer (HRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313781</a>	Population
449	NCT03685591	Pfizer. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: PF-06952229 Treatment in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685591</a>	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
450	NCT01091103	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Determine Effect of Enzalutamide (MDV3100) on the Androgen Signaling Pathway in Correlation With the Anti-tumor Effects of Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091103">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091103</a>	Population
451	NCT01547299	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Study of Enzalutamide (Formerly MDV3100) as a Neoadjuvant Therapy for Patients Undergoing Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547299">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547299</a>	Population
452	NCT00974311	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311</a>	Population
453	NCT01565928	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2019 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of MDV3100 in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565928</a>	Intervention
454	NCT02384382	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: A Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) Bone Imaging Study in Patients Receiving Enzalutamide for Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384382</a>	Population
455	NCT02319837	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2019 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Plus Leuprolide in Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer (EMBARK). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319837</a>	Population
456	NCT01212991	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2019 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991</a>	Intervention
457	NCT01995513	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Continued Enzalutamide Treatment In Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995513</a>	Population
458	NCT02003924	Pfizer Astellas Pharma Inc Medivation LLC awosoPI. 2019 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
459	NCT01286987	Pfizer Medivation I. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Study of Talazoparib, a PARP Inhibitor, in Patients With Advanced or Recurrent Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286987</a>	Intervention
460	NCT00080041	Pharmacyclics LLC.. 2007 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Study of Motexafin Gadolinium and Docetaxel for Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080041</a>	Studientyp
461	NCT00120939	Pharmacyclics LLC.. 2009 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study of Motexafin Gadolinium and Docetaxel for Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120939</a>	Studientyp
462	NCT01499043	Plexxikon. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of PLX3397 in Patients With Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499043</a>	Population
463	NCT01497925	Polaris Group. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Docetaxel in Solid Tumors With Emphasis on Prostate Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497925</a>	Population
464	NCT01220817	POM Wonderful LLC. 2012 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of POMx Capsules in Men With Recurrent Prostate Cancer: An 18-Month Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220817</a>	Intervention
465	NCT00448734	Poniard Pharmaceuticals. 2009 Jan 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Picoplatin and Docetaxel in Subjects With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448734</a>	Intervention
466	NCT00465725	Poniard Pharmaceuticals. 2009 Sep 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Oral Picoplatin With Intravenous Picoplatin in Subjects With Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00465725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00465725</a>	Intervention
467	NCT01265953	Portland VA Medical Center National Cancer Institute (NCI) Oregon State University OHSU Knight Cancer Institute. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Chemoprevention of Prostate Cancer, HDAC Inhibition and DNA Methylation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265953</a>	Population
468	NCT00087165	Princess Margaret Hospital CNCIN. 2011 Aug 19. ClinicalTrials.gov: GTI-2040, Docetaxel, and Prednisone in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087165</a>	Studientyp
469	NCT02785627	Prof Janet Brown Sheffield Teaching Hospitals Weston Park Hospital Cancer Charity University of Sheffield. 2016 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Assessment of Bone Loss in Men Receiving Treatment for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02785627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02785627</a>	Studientyp
470	NCT00268593	Progen Pharmaceuticals Northern Sydney and Central Coast Area Health Service Aventis Pharmaceuticals. 2011 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Pilot Efficacy Study of PI-88 With Docetaxel to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268593</a>	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
471	NCT01695044	Progenics Pharmaceuticals I. 2017 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044</a>	Population
472	NCT03939689	Progenics Pharmaceuticals I. 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Study of I-131-1095 Radiotherapy in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Who Are Chemotherapy Naive and Have Progressed on Abiraterone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939689">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939689</a>	Population
473	NCT02685267	Prostate Cancer Clinical Trials Consortium University of Chicago Astellas Pharma Inc. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685267</a>	Population
474	NCT01603420	Proton Collaborative Group. 2016 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: External Beam Radiation With or Without Chemotherapy to Treat High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603420</a>	Intervention
475	NCT04046653	Quadram Institute Bioscience Clinical Research and Trials Unit (Norfolk & Norwich University Hospital U. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Accumulation of Dietary Bioactives and Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04046653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04046653</a>	Intervention
476	NCT02349347	Queen Mary University of London. 2015 Jan 28. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Intravenous Melphalan With Autologous Whole Blood Stem Cell Transplantation Over Three Cycles in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349347</a>	Population
477	NCT01621425	Radboud University. 2015 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Lean Body Mass as a Determinant of Docetaxel Pharmacokinetics and Toxicity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621425</a>	Studientyp
478	NCT03927391	Radboud University. 2019 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Effect of a Reduced Dose Enzalutamide in Frail (m)CRPC Patients on Cognitive Side Effects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927391</a>	Population
479	NCT02471469	Radboud University Astellas Pharma Europe B.V.. 2019 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Personalizing Enzalutamide Therapy by Understanding the Relation Between Tumor mRNAs, miRNAs and Treatment Response. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471469</a>	Population
480	NCT00002597	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2018 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With or Without Antiandrogen Therapy in Treating Patients With Stage I or Stage II Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002597</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
481	NCT00005044	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005044</a>	Intervention
482	NCT00004054	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Plus Radiation Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004054</a>	Population
483	NCT00030654	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group Cancer and Leukemia Group B Southwest Oncology Group NRG Oncology. 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Plus Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030654</a>	Intervention
484	NCT00288080	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI) NRG Oncology. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy and Radiation Therapy or Hormone Therapy and Radiation Therapy Followed by Docetaxel and Prednisone in Treating Patients With Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288080</a>	Population
485	NCT00528866	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI) NRG Oncology. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy, Androgen Suppression, and Docetaxel in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer Who Have Undergone Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528866</a>	Studientyp
486	NCT02494921	Rahul Aggarwal Novartis University of California SF. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921</a>	Population
487	NCT01611038	Rutgers TSUoNJ. 2017 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Methylselenocysteine Effects on Circadian Rhythm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611038">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611038</a>	Population
488	NCT00176631	Rutgers TSUoNJNCIN. 2014 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Licorice Root Extract and Docetaxel in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176631</a>	Population
489	NCT03456843	Rutgers TSUoNJNCIN. 2019 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Effect of Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456843</a>	Intervention
490	NCT02376296	Saladax Biomedical IUC. 2016 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Docetaxel Exposure in Metastatic Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376296</a>	Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
491	NCT03211104	Samsung Medical Center. 2017 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Comparison of Duration of Treatment Interruption With or Without Curcumin During the Off Treatment Periods in Patients With Prostate Cancer Undergoing Intermittent Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03211104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03211104</a>	Intervention
492	NCT03061643	Samsung Medical Center. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: An Open Label Phase II Study of Biweekly Docetaxel Plus Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Previously-Untreated, Metastatic, Prostatic Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061643</a>	Studientyp
493	NCT04066335	Samyang Biopharmaceuticals Corporation. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety of Nanoxel M Inj. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066335</a>	Studientyp
494	NCT01155791	Sandy Srinivas Stanford University. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Phase I Sodium Selenite in Combination With Docetaxel in Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155791</a>	Population
495	NCT00291005	Sanofi. 2009 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: PhII One Label Non-Comparative Trial in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer in Combination With Prednisolone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291005</a>	Population
496	NCT00723086	Sanofi. 2009 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Japanese Study of the Combined Administration of Docetaxel With Prednisolone for Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723086</a>	Population
497	NCT00494338	Sanofi. 2009 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Docetaxel and Celecoxib in Patients With Androgen Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494338</a>	Population
498	NCT00280098	Sanofi. 2009 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Docetaxel in the Treatment of Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280098</a>	Population
499	NCT00705822	Sanofi. 2010 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Combination of Docetaxel + Estramustine + Hydrocortisone Versus Docetaxel + Prednisone in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705822</a>	Vergleichstherapie
500	NCT01076751	Sanofi. 2011 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Observational Registry of Treatment Patterns in Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076751</a>	Population
501	NCT00417079	Sanofi. 2011 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417079">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417079</a>	Population
502	NCT00069888	Sanofi. 2011 Jun 8. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Adjuvant Docetaxel in Patients At High Risk of Relapse Following Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069888</a>	Studientyp



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
503	NCT00283062	Sanofi. 2012 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Leuprolide With or Without Docetaxel in High Risk Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283062</a>	Population
504	NCT00436839	Sanofi. 2012 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Taxotere Prostate Cancer New Indication Registration Trial in China. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436839</a>	Population
505	NCT00917748	Sanofi. 2012 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Study With Modafinil in Patients Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy for Metastatic Breast or Prostate Cancer (MOTIF). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917748</a>	Intervention
506	NCT00514917	Sanofi. 2013 Nov 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Deprivation With Leuprolide, +/- Docetaxel for Clinically Asymptomatic Prostate Cancer Participants With a Rising Prostate Specific Antigen (PSA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514917</a>	Population
507	NCT01576029	Sanofi. 2013 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Continued Treatment With Docetaxel Versus Switch to Cabazitaxel After Minor Prostate Specific Antigen Response to Docetaxel in Patients With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576029</a>	Population
508	NCT01254279	Sanofi. 2015 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Early Access to Cabazitaxel in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-containing Regimen. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254279</a>	Population
509	NCT02074137	Sanofi. 2016 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety of Cabazitaxel (Jevtana) in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074137</a>	Population
510	NCT01649635	Sanofi. 2016 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Study of Cabazitaxel Combined With Prednisone and Prophylaxis of Neutropenia Complications in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649635</a>	Population
511	NCT01511536	Sanofi. 2016 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel and Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511536</a>	Population
512	NCT02441894	Sanofi. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Combination of Cabazitaxel With Prednisolone With Primary Prophylaxis With PEG-G-CSF in Treatment of Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441894</a>	Population
513	NCT01308580	Sanofi. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel at 20 mg/m <sup>2</sup> Compared to 25 mg/m <sup>2</sup> With Prednisone for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308580</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
514	NCT01718353	Sanofi. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Early Switch From First-Line Docetaxel/Prednisone to Cabazitaxel/Prednisone and the Opposite Sequence, Exploring Molecular Markers in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718353</a>	Population
515	NCT01308567	Sanofi. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel Versus Docetaxel Both With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308567</a>	Population
516	NCT02485691	Sanofi. 2019 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel Versus the Switch to Alternative AR-targeted Agent (Enzalutamide or Abiraterone) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Previously Treated With Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691</a>	Population
517	NCT00268710	Sanofi Canadian Urologic Oncology Group. 2009 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Docetaxel in Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC)[Weekly or 3weekly TAX + Prednisone in HRPC]. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268710">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268710</a>	Population
518	NCT00498797	Sanofi Genzyme aSC. 2016 Okt 7. ClinicalTrials.gov: E3-Hormone Refractory Prostate Cancer Taxotere Combination. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498797</a>	Population
519	NCT00519285	Sanofi Regeneron Pharmaceuticals. 2016 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Aflibercept in Combination With Docetaxel in Metastatic Androgen Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519285</a>	Population
520	NCT02453009	Santa Chiara Hospital. 2015 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Addition of Enzalutamide to First Line Docetaxel for Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453009</a>	Population
521	NCT00376792	Scandinavian Prostate Cancer Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Compared With Observation in Treating Patients Who Have Undergone Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376792</a>	Population
522	NCT00653848	Scandinavian Prostate Cancer Group Sanofi. 2019 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Treatment of Prostate Cancer With Docetaxel or Not After Radical Radiotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653848</a>	Population
523	NCT00193271	SCRI Development Innovations LAP. 2011 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Docetaxel and Estramustine Phosphate for High Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193271">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193271</a>	Population
524	NCT00193232	SCRI Development Innovations LAPMPI. 2010 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Weekly Docetaxel and Bortezomib in the Treatment of Advanced Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193232</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen


Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
525	NCT02035124	SCRI Development Innovations LN. 2016 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel and BKM120 in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035124</a>	Population
526	NCT02125084	SCRI Development Innovations LNP. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125084</a>	Population
527	NCT00031187	Seattle Genetics I. 2011 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Study of SGN-15, Antibody-Drug Conjugate, to Treat Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031187</a>	Population
528	NCT02985021	Seattle Institute for Biomedical and Clinical Research Prostate Cancer Foundation VA Puget Sound Health Care System. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Carboplatin for Patients With mCRPC and DNA-Repair Deficiencies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985021</a>	Population
529	NCT03315585	Second Military Medical University. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Composite Steep-pulse Treatment Apparatus Used in Prostate Cancer Focal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315585">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315585</a>	Intervention
530	NCT03838432	Second Military Medical University RenJi Hospital Peking Union Medical College Hospital Zhejiang University. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: The Composite Steep-pulse Treatment Apparatus Used in Prostate Cancer Ablation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838432</a>	Intervention
531	NCT01347476	Seoul National University Hospital. 2011 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Aggressive Prostate Cancers in Elderly Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347476</a>	Population
532	NCT01917890	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2015 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Radiosensitizing and Radioprotective Effects of Curcumin in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01917890</a>	Intervention
533	NCT02724618	Shahid Beheshti University of Medical Sciences Behnam Daheshpour Charity Organization TI. 2017 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Nanocurcumin for Prostate Cancer Patients Undergoing Radiotherapy (RT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724618</a>	Population
534	NCT03258320	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Fudan University Qilu Hospital of Shandong University. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Randomised Trial of Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantrone or Satraplatin (CDMS) Plus Surgery for Prostate Cancer Patients Without Metastasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258320</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
535	NCT03851640	Sichuan Haisco Pharmaceutical Group Co. L. 2019 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of HC-1119 Soft Capsules in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851640</a>	Population
536	NCT01084759	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Parenteral Testosterone and Oral Etoposide as Therapy for Men With Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084759</a>	Population
537	NCT02995330	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Sex-Mismatched Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995330</a>	Population
538	NCT03043807	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Definitive Therapy to Treat Prostate Cancer After Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043807</a>	Studientyp
539	NCT02716974	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. 2019 Dez 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Definitive Therapy to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716974</a>	Intervention
540	NCT00348595	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Celgene Corporation. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Study of 2 Different Doses of Revlimid in Biochemically Relapse Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348595">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348595</a>	Population
541	NCT03535675	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Greater Washington Community Foundation. 2019 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Muscadine Plus (MPX) In Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535675</a>	Population
542	NCT01317199	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Howard University Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Effects of Two Doses of MPX Capsules on Rising Prostate-specific Antigen Levels in Men Following Initial Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317199</a>	Population
543	NCT03043989	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Maryland Technology Development Corporation. 2019 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Cohorts of Docetaxel or Cabazitaxel in Combination With the Potent CYP3A4 Inhibitor, Clarithromycin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043989</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
544	NCT02491411	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2018 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone Prior to Re-treatment With Enzalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide and Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491411</a>	Population
545	NCT02516670	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Docetaxel With or Without Ascorbic Acid in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516670</a>	Population
546	NCT02090114	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: RE-sensitizing With Supraphysiologic Testosterone to Overcome REsistance (The RESTORE Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090114</a>	Studientyp
547	NCT02478125	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Prostate Cancer Foundation TaiGen Biotechnology Co. L. 2019 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Mobilization and Treatment of Disseminated Tumor Cells in Men With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478125</a>	Studientyp
548	NCT00559429	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Sanofi Cytogen Corporation. 2008 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study of Docetaxel +153 Sm-EDTMP in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559429</a>	Population
549	NCT02286921	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins United States Department of Defense. 2019 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Testosterone Revival Abolishes Negative Symptoms, Fosters Objective Response and Modulates Enzalutamide Resistance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286921</a>	Population
550	NCT02685397	Sir Mortimer B.Davis - Jewish General Hospital. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Management of Castration-Resistant Prostate Cancer With Oligometastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397</a>	Population
551	NCT04142060	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Targeting PAM50 Her2-Enriched Phenotype With Enzalutamide in Hormone Receptor-Positive/Her2-Negative Metastatic Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142060</a>	Population
552	NCT02105675	Sotio a.s.. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of DCVAC/PCa Added to Standard Chemotherapy for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105675</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
553	NCT02111577	Sotio a.s.. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Phase III Study of DCVAC Added to Standard Chemotherapy for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111577</a>	Population
554	NCT00937417	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417</a>	Intervention
555	NCT00134056	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: S0421, Docetaxel and Prednisone With or Without Atrasentan in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer and Bone Metastases That Did Not Respond to Previous Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134056">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134056</a>	Population
556	NCT03678025	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2019 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Standard Systemic Therapy With or Without Definitive Treatment in Treating Participants With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678025</a>	Vergleichstherapie
557	NCT00004001	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Cancer and Leukemia Group B North Central Cancer Treatment Group. 2014 Feb 25. ClinicalTrials.gov: S9916, Combination Therapy in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004001</a>	Population
558	NCT01518283	Spanish Oncology Genito-Urinary Group. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Study of Weekly Cabazitaxel for Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518283</a>	Intervention
559	NCT02288936	Spanish Oncology Genito-Urinary Group Astellas Pharma Inc Apices Soluciones S.L.. 2019 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Analyze the Predictive Value of Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288936</a>	Intervention
560	NCT03434158	Spanish Oncology Genito-Urinary Group AstraZeneca Apices Soluciones S.L.. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Olaparib Maintenance in Patients With MCRPC After Docetaxel Treatment Reaching Partial or Stable Response (IMANOL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434158</a>	Population
561	NCT02036060	Spanish Oncology Genito-Urinary Group Janssen LASSL. 2019 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate in Combination With Docetaxel After Disease Progression to Abiraterone Acetate in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036060</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
562	NCT03432780	Spanish Oncology Genito-Urinary Group Pivotal S.L.. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Radiation-hormone and Docetaxel VS Radiation-hormone in Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432780</a>	Population
563	NCT03879122	Spanish Oncology Genito-Urinary Group Syntax for Science SLBS. 2019 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Trial of Immunotherapy Strategies in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879122</a>	Intervention
564	NCT00186420	Stanford University Aventis Pharmaceuticals. 2012 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Taxotere in Patients With High Risk Prostate Cancer Post Prostatectomy and Radiation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186420</a>	Studientyp
565	NCT02014584	Stiefel aGCG. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Sexual Function in Men Receiving Dutasteride for Androgenetic Alopecia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014584</a>	Population
566	NCT02037464	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2014 Jan 16. ClinicalTrials.gov: CAPSAICIN Trial: Assessing Capsaicin as a Chemopreventive Agent for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037464</a>	Population
567	NCT04113005	Sunnybrook Health Sciences Centre Sunnybrook Research Institute. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Analysis of Combining Desmopressin With Docetaxel for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113005</a>	Population
568	NCT02826772	Suzhou Kintor Pharmaceutical Inc. 2019 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and PK of GT0918 (Proxalutamide) in Subjects With Metastatic Castrate Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826772</a>	Population
569	NCT00728663	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Cetuximab in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728663</a>	Intervention
570	NCT01707966	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Orteronel Maintenance Therapy in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer and Non-progressive Disease After First-line Docetaxel Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707966</a>	Population
571	NCT00808418	Synta Pharmaceuticals Corp.. 2014 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Maximum Tolerated Dose of Elesclomol Sodium Given With a Fixed Dose of Docetaxel and Prednisone in Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00808418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00808418</a>	Studientyp
572	NCT01011751	Takeda. 2015 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Treatment of Hot Flushes Caused by Leuprorelin 11.25 mg in Prostate Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011751</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
573	NCT01558219	Tampere University Hospital Helsinki University Central Hospital Turku University Hospital Kuopio University Hospital Seinajoki Central Hospital. 2016 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Second-line Chemotherapy in Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558219</a>	Population
574	NCT01821404	Tampere University Hospital Tampere University Finlab laboratories University of Eastern Finland Finnish Cultural Foundation. 2018 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Atorvastatin Before Prostatectomy and Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01821404</a>	Intervention
575	NCT04026230	Tampere University Hospital Turku University Hospital Central Finland Hospital District Tartu University Hospital University of Aarhus Finlab laboratories Helsinki University Central Hospital Kuopio University Hospital. 2019 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Impact of Atorvastatin on Prostate Cancer Progression During ADT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026230</a>	Intervention
576	NCT00255606	Tampere University National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Prednisone in Treating Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255606</a>	Population
577	NCT02346578	Taro Iguchi MPAIOCU. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Comparative Study of Alternative Antiandrogen (AA) Therapy and Early Initiating of Enzalutamide for Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) After Combined Androgen Blockade (CAB) Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346578</a>	Population
578	NCT03829436	Tempest Therapeutics. 2019 Dez 18. ClinicalTrials.gov: TPST-1120 as Monotherapy and in Combination With (Nivolumab, Docetaxel or Cetuximab) in Subjects With Advanced Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829436</a>	Intervention
579	NCT00749502	Tesaro I. 2013 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Study of MK4827 in Participants With Advanced Solid Tumors or Hematologic Malignancies (MK-4827-001 AM8). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749502</a>	Population
580	NCT03763851	Tetra Bio-Pharma Sant  Cannabis McGill University. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Cannabis Oil and Radiation Therapy for the Management of Pain. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763851</a>	Intervention
581	NCT00450008	The Methodist Hospital System Bayer. 2016 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of GM-CSF, Thalidomide Plus Docetaxel in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450008">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450008</a>	Intervention



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
582	NCT00448097	The Methodist Hospital System Bristol-Myers Squibb Eli Lilly and Company. 2016 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Cetuximab or Cetuximab Plus Docetaxel to Treat Prostate Cancer Before Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448097</a>	Intervention
583	NCT00521274	The Methodist Hospital System Oxford BioMedica. 2016 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Study of Trovax <sup>TM</sup> Plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Progressive Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521274</a>	Population
584	NCT03066154	The Netherlands Cancer Institute. 2017 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Oral Docetaxel (ModraDoc/r) in Combination With Hormonal Treatment and Radiation Therapy in High-risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03066154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03066154</a>	Studientyp
585	NCT03295565	The Netherlands Cancer Institute. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk mCRPC Previously Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295565</a>	Population
586	NCT03223597	The Netherlands Cancer Institute Bayer. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Registry of Treatment Outcomes of Symptomatic Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223597</a>	Population
587	NCT03223727	The Netherlands Cancer Institute Bayer. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Treatment Outcomes in a Non-study Population of Symptomatic mCRPC Patients Treated With Radium-223. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223727</a>	Population
588	NCT01174368	The Rogosin Institute. 2019 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy Trial of the Implantation of Mouse Renal Adenocarcinoma Macrobeads in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer Resistant to Taxanes (Docetaxel, Cabazitaxel) and Evidence of Disease Progression on Androgen-axis Inhibition and/or Immunotherapy in the Form of Sipuleucel-T. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174368</a>	Population
589	NCT00348816	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2017 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Radiation Therapy, and Prednisone in Treating Patients Who Have Undergone Surgery For Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348816</a>	Studientyp
590	NCT02793765	The University of Texas Health Science Center H. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Followed by Provenge in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793765</a>	Population
591	NCT02793219	The University of Texas Health Science Center H. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Provenge Followed by Docetaxel in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793219</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
592	NCT02494713	The University of Texas Health Science Center H. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Hormonal Therapy and Chemotherapy Followed by Prostatectomy in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494713</a>	Studientyp
593	NCT02560051	The University of Texas Health Science Center H. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Plus Chemotherapy as Initial Treatment for Local Failures or Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560051</a>	Studientyp
594	NCT04113096	The University of The West Indies. 2019 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Dibenzyl Trisulphide (GUINEAHEN WEED) for Stage IV Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113096</a>	Intervention
595	NCT00743379	Threshold Pharmaceuticals. 2015 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Dose-Escalation Study of TH-302 in Combination With A) Gemcitabine or B) Docetaxel or C) Pemetrexed to Treat Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743379">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743379</a>	Studientyp
596	NCT03311555	Tian Zhang MDU. 2019 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555</a>	Population
597	NCT02208583	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2014 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Molecular Phenotype Changes and Personalized Treatment for CRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208583</a>	Population
598	NCT03696186	Tianjin Medical University Second Hospital. 2018 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Selective Treatment According to Molecular Subtype of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696186</a>	Population
599	NCT04101812	Tianjin Medical University Second Hospital CSPC Pharmaceutical Group Limited. 2019 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Pegylated Liposomal Doxorubicin, PD-1 in Treating Muscle Invasive Bladder Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04101812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04101812</a>	Population
600	NCT03799601	Tongji Hospital Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Combined With Carboplatin Plus Anlotinib as First Line Treatment in NSCLC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799601</a>	Population
601	NCT02987829	Tracon Pharmaceuticals Inc./Janssen Pharmaceutica N.V. B. 2019 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2A Study of TRC253, an Androgen Receptor Antagonist, in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987829</a>	Population
602	NCT02588001	Translational Research Center for Medical Innovation KHJKU. 2019 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588001</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
603	NCT03737370	Tufts Medical Center Bayer Lahey Clinic. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Fractionated Docetaxel and Radium 223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737370</a>	Population
604	NCT03350529	Turku University Hospital University of Turku. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: MRI Guided Transurethral HIFU for Various Prostate Diseases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03350529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03350529</a>	Intervention
605	NCT00225420	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Sanofi. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Androgen Ablation, and External-Beam Radiation Therapy in Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225420</a>	Population
606	NCT02008058	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center United States Department of Defense Memorial Sloan Kettering Cancer Center Johns Hopkins University University of Washington Oregon Health and Science University. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Observational Longitudinal Study of Pain in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008058</a>	Population
607	NCT01254513	UNICANCER. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Feasibility of a Chemotherapy With Docetaxel-Prednisone for Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer Elderly Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254513</a>	Population
608	NCT04115007	UNICANCER. 2019 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Prostate-cancer Treatment Using Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases Ablation in Hormone-sensitive Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115007</a>	Intervention
609	NCT01957436	UNICANCER Janssen-Cilag Ltd.European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Ipsen Sanofi. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study for Patients With Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957436</a>	Vergleichstherapie
610	NCT03101046	UNICANCER National Cancer Institute FIdCdMVdIB. 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Treatment of Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Patients According to Circulating Tumor Cells Kinetic. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101046</a>	Population
611	NCT00055731	UNICANCER Sanofi AstraZeneca. 2018 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy With or Without Docetaxel And Estramustine in Treating Patients With Prostate Cancer That is Locally Advanced or At High Risk of Relapse. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055731</a>	Population
612	NCT00928603	Università Vita-Salute San Raffaele. 2009 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Investigative Study of the Role of Focal Therapy for Prostate Cancer Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928603">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928603</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
613	NCT01320280	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Boehringer Ingelheim. 2013 Apr 9. ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 (Afatinib) for the Treatment of Patients With HER2-positive, Hormone-refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320280</a>	Population
614	NCT04067713	University College LES. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Plasma Analysis for Response Assessment and to Direct the management of Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067713</a>	Vergleichstherapie
615	NCT03317990	University College LNBNTSTHNFTUCLHNGGAC. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Effects of Frozen Section Technology on Oncological and Functional Outcomes at Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317990</a>	Intervention
616	NCT00480090	University Health Network T. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Ara-C (Cytarabine) in Men With Androgen Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00480090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00480090</a>	Population
617	NCT01748500	University Health Network T. 2019 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Pantoprazole and Docetaxel for Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748500</a>	Population
618	NCT03432949	University Health Network TB. 2018 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Radium-223 Combined With Dexamethasone as First-line Therapy in Patients With M+CRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949</a>	Population
619	NCT02512185	University Health Network TPCC. 2019 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Towards Optimal Prescription of Chemotherapy in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512185</a>	Studientyp
620	NCT00546039	University Hospital A. 2008 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Synthetic Genistein (BONISTEIN) in Patients Who Are Undergoing Surgery for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546039</a>	Intervention
621	NCT00581087	University Hospital B. 2015 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Study of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Respiratory Pulmonary Hypertension in Adults. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581087</a>	Population
622	NCT00554918	University Hospital Birmingham National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Prednisolone With or Without Zoledronic Acid and/or Strontium Chloride Sr 89 in Treating Patients With Prostate Cancer Metastatic to Bone That Has Not Responded to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554918</a>	Population
623	NCT01981707	University Hospital G. 2016 Apr 28. ClinicalTrials.gov: F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981707</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
624	NCT03655886	University Hospital G. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Cytoreductive Prostatectomy Versus Cytoreductive Prostate Irradiation as a Local Treatment Option for Metastatic Prostate Cancer: a Multicentric Feasibility Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655886</a>	Intervention
625	NCT00213694	University Hospital R. 2013 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: PROSTACOX : Metastatic Prostate Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213694</a>	Studientyp
626	NCT02121639	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust AstraZeneca Cancer Research UK. 2019 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Open Label Phase I/Randomised, Double Blind Phase II Study in mCRPC of AZD5363 In Combination With DP Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121639</a>	Population
627	NCT03816904	University Hospital T. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Involvement of SK3 Calcium Channel in Taxane Neuropathy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816904</a>	Studientyp
628	NCT04000880	University of Alabama at Birmingham University of Tennessee Health Science Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Adapting Multiple Behavior Interventions That Effectively Improve Cancer Survivor Health Cancer Survivor Health. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000880</a>	Intervention
629	NCT01172028	University of Arizona National Cancer Institute (NCI). 2015 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed Disodium and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172028</a>	Intervention
630	NCT01105338	University of Bristol. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Lycopene or Green Tea for Men at Risk of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105338</a>	Population
631	NCT00584532	University of California D. 2008 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Effects of a Genistein Concentrated Polysaccharide (GCP) for Prostate Cancer on Active Surveillance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584532</a>	Intervention
632	NCT00814788	University of California DN. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide With or Without Everolimus in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814788">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814788</a>	Intervention
633	NCT01882985	University of California I. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Plus Lycopene in Castration Resistant, Chemotherapy-Na +ve Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882985</a>	Population
634	NCT03703388	University of California LACDUoMaS. 2019 Sep 20. ClinicalTrials.gov: The Safety and Intake Rate of a Natural Compound Arctigenin in Healthy Men. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703388</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
635	NCT00706966	University of California SF. 2014 Jan 17. ClinicalTrials.gov: MRI and Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging in Patients Receiving Dutasteride for Benign Prostatic Hypertrophy and Low-Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706966</a>	Population
636	NCT03248570	University of California SF. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) With or Without DNA Damage Repair Defects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248570</a>	Population
637	NCT00488982	University of California SFGaSC. 2019 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Intermittent Chemotherapy With or Without Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF) for Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00488982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00488982</a>	Population
638	NCT00293371	University of California SFNCIN. 2012 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Prednisone, and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293371</a>	Intervention
639	NCT00402285	University of California SFNCIN. 2016 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Lycopene or Omega-3 Fatty Acid Nutritional Supplements in Treating Patients With Stage I or Stage II Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402285</a>	Intervention
640	NCT03087903	University of Colorado D. 2019 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Grape Seed Extract in Asymptomatic Non-Metastatic Prostate Cancer Patients With Rising PSA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087903</a>	Population
641	NCT03734653	University of Colorado DCLoCINCIN. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Testosterone Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734653</a>	Population
642	NCT01040624	University of Florida. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Androgen Deprivation and Proton Therapy for High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040624</a>	Studientyp
643	NCT03024216	University of Hawaii Genentech ID. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1) and Sipuleucel-T in Patients With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024216</a>	Population
644	NCT02648919	University of Hawaii University of Hawaii Cancer Research Center. 2019 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Noni Extract in Men With Very Low Risk or Low Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648919</a>	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
645	NCT00093561	University of Illinois at Chicago National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Lycopene in Preventing Prostate Cancer in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093561</a>	Population
646	NCT01443026	University of Illinois at Chicago National Cancer Institute (NCI). 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: The Effects of Lycopene on High Risk Prostatic Tissue. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443026</a>	Population
647	NCT00594620	University of Kansas Amgen University of Kansas Medical Center. 2011 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Soy Derivatives for Control of Hot Flashes in Men on Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594620">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594620</a>	Intervention
648	NCT00669162	University of Kansas Medical Center. 2019 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Postoperative Radiation Therapy, Hormonal Therapy and Concurrent Docetaxel for High Risk Pathologic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669162</a>	Intervention
649	NCT01174953	University of Kansas University of Kansas Medical Center. 2014 Jan 1. ClinicalTrials.gov: High Risk Prostate Cancer Prevention Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174953</a>	Population
650	NCT00456989	University of Louisville James Graham Brown Cancer Center. 2019 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Study of Taxotere and Doxil to Treat Advanced Androgen-Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00456989</a>	Studientyp
651	NCT00176527	University of Medicine and Dentistry of New Jersey National Cancer Institute (NCI) Rutgers TSUoNJ. 2009 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Isotretinoin, Interferon Alfa-2b, Docetaxel, and Estramustine in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176527</a>	Population
652	NCT00786682	University of Medicine and Dentistry of New Jersey National Cancer Institute (NCI) Rutgers TSUoNJ. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Hydroxychloroquine in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786682</a>	Intervention
653	NCT00503984	University of Miami. 2016 Jun 9. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Azacitidine, Docetaxel, and Prednisone for Metastatic Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00503984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00503984</a>	Studientyp
654	NCT01411345	University of Miami. 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Phase III Randomized Trial of MRI-Mapped Dose-Escalated Salvage Radiotherapy Post-Prostatectomy: The MAPS Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01411345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01411345</a>	Intervention
655	NCT01824329	University of Michigan. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Prostate Capsule Sparing Cystectomy and Nerve-sparing Radical Cystoprostatectomy in Men With Bladder Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01824329</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
656	NCT00151047	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2015 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Plus Capecitabine in Newly Diagnosed Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151047</a>	Intervention
657	NCT00565227	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2016 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Vorinostat in Combination With Docetaxel in Patients With Advanced and Relapsed Solid Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565227</a>	Studientyp
658	NCT00794547	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2017 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Calcitriol in Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794547</a>	Population
659	NCT03556904	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2019 Okt 14. ClinicalTrials.gov: FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904</a>	Population
660	NCT00151073	University of Michigan Rogel Cancer Center Aventis Pharmaceuticals Novartis. 2015 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Estramustine, Docetaxel and Zoledronate Treatment in Hormone-Refractory Adenocarcinoma of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151073">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151073</a>	Population
661	NCT01428219	University of Michigan Rogel Cancer Center Exelixis. 2017 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Trial of Cabozantinib (XL184) in Castrate-Resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428219</a>	Population
662	NCT00480857	University of Michigan Rogel Cancer Center Sanofi. 2017 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Salvage Radiation Therapy and Taxotere for PSA Failure After Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00480857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00480857</a>	Studientyp
663	NCT00482807	University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Intensity-Modulated Radiation Therapy, Docetaxel, and Hormone Therapy in Treating Patients With High-Risk Locally Advanced Prostate Cancer With Pelvic Lymph Node Metastasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482807</a>	Studientyp
664	NCT00483561	University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Gefitinib and Etoposide in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483561</a>	Intervention
665	NCT00260611	University of Pittsburgh Sanofi. 2015 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Study of Oxaliplatin and Taxotere in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260611</a>	Intervention
666	NCT00669656	University of Southern California. 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Herbal Therapy for Treatment of Recurrent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669656</a>	Intervention



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
667	NCT00183924	University of Southern California Aventis Pharmaceuticals. 2014 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Estramustine, Docetaxel, and Carboplatin for Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer Progressing After Mitoxantrone-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183924</a>	Population
668	NCT00183937	University of Southern California Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study of Bortezomib and Docetaxel for Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183937</a>	Population
669	NCT02853097	University of Southern California National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Cell-Free DNA and RNA in Blood from Metastatic Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853097</a>	Studientyp
670	NCT01469338	University of Southern California National Cancer Institute (NCI) Sanofi. 2014 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel Plus Prednisone With Octreotide For Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Previously Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469338</a>	Population
671	NCT00574769	University of Southern California Novartis Genentech I. 2017 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Safety Study & Effectiveness of Docetaxel With RAD001 and Bevacizumab in Men With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574769</a>	Intervention
672	NCT00183872	University of Southern California Sanofi. 2018 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Study of Irinotecan and Docetaxel in Patients With Metastatic or Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00183872</a>	Population
673	NCT01224405	University of Turin I. 2010 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Prostate Cancer, Androgen Deprivation Withdrawal and Intermittent Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224405</a>	Population
674	NCT03827473	University of Utah. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Docetaxel or Abiraterone Acetate With ADT in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827473</a>	Vergleichstherapie
675	NCT00298155	University of Washington GlaxoSmithKline AstraZeneca. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Maximal Suppression of the Androgen Axis in Clinically Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298155</a>	Population
676	NCT00392938	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Carbon-11 Acetate and Fludeoxyglucose F 18 PET Scan of the Bone in Patients With Metastatic Prostate Cancer That Has Spread to the Bone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392938</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
677	NCT02598895	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer Containing Inactivated Genes in the BRCA 1/2 Pathway. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598895</a>	Population
678	NCT02565901	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Docetaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565901</a>	Population
679	NCT03442556	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Carboplatin, and Rucaparib Camsylate in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer With Homologous Recombination DNA Repair Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03442556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03442556</a>	Population
680	NCT00283829	University of Washington Sanofi. 2007 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy After Chemotherapy for Patients With Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283829</a>	Population
681	NCT00136526	University of Washington Sanofi. 2013 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Diethylstilbestrol in the Treatment of Androgen Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136526</a>	Population
682	NCT00582582	University of Wisconsin MSGaSC. 2019 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Study of Docetaxel With Doxercaliferol or Placebo for Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00582582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00582582</a>	Intervention
683	NCT03358563	University of Wisconsin MUSDoD. 2019 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial of Chemohormonal Therapy Followed by Prostatectomy in High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358563</a>	Studientyp
684	NCT00007644	US Department of Veterans Affairs Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) National Cancer Institute (NCI) VA Office of Research and Development. 2014 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007644</a>	Population
685	NCT00013247	US Department of Veterans Affairs VA Office of Research and Development. 2015 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Facilitating Shared Decisionmaking About Prostate Cancer Screening. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013247</a>	Population
686	NCT00661492	US Oncology Research Eli Lilly and Company Oregon Health and Science University. 2016 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Mitoxantrone + Cetuximab 2nd Line Androgen Independent Prostate Cancer (AIPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661492</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
687	NCT00599313	US Oncology Research Pfizer. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Phase II Sunitinib Prog Met AIPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00599313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00599313</a>	Population
688	NCT00255125	VA Office of Research and Development. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Role of Soy Supplementation in Prostate Cancer Development. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255125</a>	Intervention
689	NCT04038502	VA Office of Research and Development. 2019 Okt 3. ClinicalTrials.gov: BRcA Deficient Prostate Cancer Treated With Carboplatin or Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038502</a>	Population
690	NCT00132301	VA Office of Research and Development Sanofi. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy After Prostatectomy (CAP) For High Risk Prostate Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132301</a>	Population
691	NCT01100866	Vancouver Coastal Health Lotte & John Hecht Memorial Foundation. 2014 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Study of POMELLA Extract to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100866</a>	Intervention
692	NCT00313482	Veeda Oncology Bayer. 2012 Mai 11. ClinicalTrials.gov: PII Trial of Docetaxel/Prednisone w/Sargramostim for HRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313482</a>	Population
693	NCT02560337	Vejle Hospital. 2019 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel vs. Tocotrienol in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After Failure of Standard Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560337</a>	Population
694	NCT01747239	Vejle Hospital Sanofi. 2014 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel in Platinum Refractory Ovarian Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747239">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747239</a>	Population
695	NCT01857817	Vicus Therapeutics. 2018 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Etodolac and Propranolol in Patients With Clinically Progressive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857817</a>	Intervention
696	NCT03496805	Wake Forest University Health Sciences. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Effects of Muscadine Grape Extract in Men With Biochemically Recurrent Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496805</a>	Intervention
697	NCT00416533	Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Doxorubicin, and Prednisone in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416533</a>	Population
698	NCT00634582	Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Paricalcitol in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer and Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634582</a>	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
699	NCT01105130	Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: L-Arginine Supplementation With or Without Enzyme Inhibitors Treating Erectile Function of Prostate Cancer Survivors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105130</a>	Intervention
700	NCT00703625	Washington University School of Medicine. 2017 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Docetaxel and Temsirolimus in Resistant Solid Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703625</a>	Intervention
701	NCT03532217	Washington University School of Medicine Bristol-Myers Squibb Prostate Cancer Foundation BJH Foundation. 2019 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Neoantigen DNA Vaccine in Combination With Nivolumab/Ipilimumab and PROSTVAC in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03532217</a>	Intervention
702	NCT01558492	Weill Medical College of Cornell University. 2017 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Metastatic, Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558492</a>	Population
703	NCT00916123	Weill Medical College of Cornell University. 2019 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Docetaxel/Prednisone Plus Fractionated 177Lu- J591 Antibody for Metastatic, Castrate-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916123</a>	Population
704	NCT02913196	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs L. 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913196</a>	Population
705	NCT03356444	West China Hospital. 2017 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Versus Abiraterone as First-line Treatment in mCRPC Patients With Intraductal Carcinoma of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356444</a>	Population
706	NCT00046826	Western Connecticut Health Network National Cancer Institute (NCI). 2013 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Estramustine, and Thalidomide in Treating Patients With Prostate Cancer Previously Treated With Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046826</a>	Intervention
707	NCT01289067	William K.Oh Prostate Cancer Foundation Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Utilizing A Genomic Sig for 'BRCAness' to Eval the Efficacy of Satraplatin in Men With Met. Castration Resistant Prostate Ca. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289067</a>	Population
708	NCT04126070	Xiao X.Weil Bristol-Myers Squibb Dana-Farber Cancer Institute. 2019 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Nivolumab + Docetaxel + ADT in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126070</a>	Intervention
EU Clinical Trials Register*			

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
709	2006-003585-34	. 2006 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: WEEKLY DOCETAXEL COMBINED WITH DAILY ORAL LOW DOSES OF PREDNISONE AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CARCINOMA A PHASE I/II STUDY. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003585-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003585-34</a>	Population
710	2011-005116-28	. 2012 Sep 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II trial of Cabazitaxel +/- Rhenium-188 HEDP in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who progressed on or after a docetaxel containing treatment. The ReCab trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005116-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005116-28</a>	Population
711	2016-003785-77	. 2017 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Microdosing as a tool to individualize docetaxel dosing: development of a limited sampling model. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003785-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003785-77</a>	Population
712	2013-000809-23	AB Science. 2014 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, 2-parallel groups, phase 3 study to compare the efficacy and safety of masitinib in combination with docetaxel to placebo i... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000809-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000809-23</a>	Population
713	2009-015116-17	ARCO. 2009 Dez 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study with pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic chemotherapy with oral Vinorelbine and Dexamethasone in advanced castration-resistant prostate cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015116-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015116-17</a>	Population
714	2013-004405-30	Arno Therapeutics Inc. 2014 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004405-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004405-30</a>	Population
715	2010-023382-22	Astellas Pharma Europe B.V.(APEB). 2011 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II, multi-center, open label study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and anti-tumor activity of ASP9521 in patients with metastatic castrate-resistant p... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023382-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023382-22</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
716	2013-003022-92	Astellas Pharma Global Development I. 2014 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated with Enzalutam... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003022-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003022-92</a>	Population
717	2016-001694-32	Astellas Pharma Global Development I. 2017 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001694-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001694-32</a>	Population
718	2007-003228-39	AstraZeneca AB. 2008 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 in Combination with Docetaxel in Comparison with Docetaxel in Patients with Metasta... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003228-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003228-39</a>	Population
719	2010-022278-15	AstraZeneca AB. 2010 Okt 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confir... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022278-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022278-15</a>	Intervention
720	2013-003520-37	AstraZeneca AB. 2014 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Phase II Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of Olaparib Versus Placebo When Given in Addition to Abiraterone Treatmen... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003520-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003520-37</a>	Intervention
721	2006-005364-65	AUO. 2007 Jun 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Intermittent Treatment with Taxotere and Prednisone in patients with asymptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A Multicenter Phase II Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005364-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005364-65</a>	Population
722	2007-002370-64	Austrian Prostate Study Group (AUPSG). 2007 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Multi-center, randomized, double-blind phase II study of sorafenib or placebo with best supportive care after failure of docetaxol in metastatic hormone-refractory prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002370-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002370-64</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
723	2010-019139-36	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE S.SALVATORE. 2010 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: RTaxot: Docetaxel-based concurrent chemo-hormono-radiation in high and very high-risk prostate cancer patients: a phase II multicenter trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019139-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019139-36</a>	Intervention
724	2007-001318-18	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA. 2006 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II STUDY OF BAY 43-9006, DOCETAXEL AND PREDNISONE IN METASTATIC PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001318-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001318-18</a>	Population
725	2008-004628-21	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA. 2008 Dez 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter phase III randomized study of 153Sm-EDTMP and Docetaxel + Prednisone versus Docetaxel + Prednisone in Taxane-naive patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004628-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004628-21</a>	Population
726	2006-005728-17	AZIENDA PROVINCIALE PER I SERVIZI SANITARI DELLA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO. 2006 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Hormone-refractory Prostate cancer first Line Intermittent Taxotere and Estramustine. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005728-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005728-17</a>	Population
727	2014-000175-43	AZIENDA PROVINCIALE PER I SERVIZI SANITARI DELLA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO. 2014 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer A multicentric Randomized phase II study. Ch.E.I.R.O.N. Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000175-43">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000175-43</a>	Population
728	2012-000996-17	AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA. 2012 Jun 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of biweekly cabazitaxel in patients affected by castration resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: evaluation of safety and quality of life. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000996-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000996-17</a>	Population
729	2018-004321-86	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH. 2019 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: First-in-human, dose titration and expansion trial to evaluate safety, immunogenicity and preliminary efficacy of W_pro1 in patients with metastatic castration resistant prostate cancer and W_pro1 ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004321-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004321-86</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
730	2015-000324-29	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2016 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIa Trial With BMS-986158, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29</a>	Population
731	2009-014491-21	Cambridge University Hospitals NHS Trust. 2009 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Neoadjuvant docetaxel prior to radical prostatectomy for high risk localised prostate cancer. Evaluation of biological and functional imaging surrogates of therapy efficacy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014491-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014491-21</a>	Population
732	2006-004553-17	Celgene Corporation. 2007 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, ACTIVE- CONTROL, PARALLEL-GROUP STUDY TO DETERMINE THE SAFETY OF AND TO SELECT A TREATMENT REGIMEN OF CC-4047 EITHER AS SINGLE-AGENT O... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004553-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004553-17</a>	Population
733	2005-002738-36	Cell Genesys Inc. 2005 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized, Open-Label Study of CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer who are Chemotherapy-Na  »»ve. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002738-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002738-36</a>	Population
734	2005-003275-20	Cell Genesys Inc.. 2005 Okt 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Docetaxel in Combination with CG1940 and CG8711 versus Docetaxel and Prednisone in Taxane-Na  »»ve Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003275-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003275-20</a>	Population
735	2011-001602-10	Center for Cancer Immunotherapy (CCIT) / Department of Oncology HH. 2011 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Dendritic cell vaccination in combination with Docetaxel for patients with prostata cancer - a randomized phase II trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001602-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001602-10</a>	Intervention
736	2006-001671-38	Centocor B.V.. 2007 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter, Open-label Study of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) in Combination with Mitoxantrone versus Mitoxantrone in Subjects with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Canc... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001671-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001671-38</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
737	2009-011423-31	Centre Jean Perrin. 2009 Sep 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Essai pilote de phase II $\text{Taxot}^{\text{®}}$ « plus curcumine en premi $\text{\u00e8}$ re ligne de traitement des cancers de la prostate m $\text{\u00e9}$ tastatiques hormono-r $\text{\u00e9}$ sistants. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011423-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011423-31</a>	Population
738	2013-005504-34	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research - EWIV. 2014 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II CABazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention Trial (CAINTA). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005504-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005504-34</a>	Intervention
739	2005-001602-76	Charit $\text{\u00e9}$ - Universit $\text{\u00e4}$ t $\text{\u00e4}$ tsmedizin Berlin. 2005 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III clinical trial comparing treatments of hormone-refractory prostate cancer (HRPC) with Docetaxel: continuous treatment vs. intermittent repetition of treatment after progression. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001602-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001602-76</a>	Population
740	2006-004571-36	Cougar Biotechnology I. 2006 Okt 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients with Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004571-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004571-36</a>	Population
741	2008-008692-33	Department of Urology HH. 2009 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of cytotoxicity and genetic changes of high dose vitamin C infusions in castration resistant metastatic human prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008692-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008692-33</a>	Population
742	2009-013232-20	Dept of Urology Aarhus Universityhospital. 2009 Jul 22. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Phase II, Two-centre, 1-Arm Safety Study of Once-daily Orally Administered 10 mg ZD4054 in Prior Chemotherapy Treated Patients with Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013232-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013232-20</a>	Population
743	2014-002054-39	DexTech Medical AB. 2014 Nov 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase II study to evaluate efficacy and tolerability of ODX (Osteodex) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002054-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002054-39</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
744	2008-004451-30	Eli Lilly and Company. 2008 Okt 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study with and without Enzastaurin in Combination with Docetaxel and Prednisone, Followed by Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004451-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004451-30</a>	Intervention
745	2007-004907-37	Eli Lilly and Company limited. 2008 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase 2 study of LY2181308 in combination with docetaxel versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004907-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004907-37</a>	Population
746	2004-002094-23	EORTC. 2004 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II trial of Docetaxel (Taxotere) and Oblimersen vs Taxotere alone in patients with HRPC. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002094-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002094-23</a>	Population
747	2016-001269-10	Erasmus MC Cancer Institute. 2016 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A pharmacokinetic study of Docetaxel and Prednisone in men with metastatic castration-resistant or hormone-sensitive prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001269-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001269-10</a>	Population
748	2016-002993-11	Erasmus MC Cancer Institute. 2016 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A single arm phase 2 multicenter study determining the response to Cabazitaxel in metastatic prostate cancer (mCRPC) patients with AR-V7 positive circulating tumor cells (CTCs). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002993-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002993-11</a>	Population
749	2011-003346-40	Erasmus MC-Daniël den Hoed. 2011 Dez 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study in mCRPC on the pharmacodynamic effects of budesonide on cabazitaxel (Jevtana <sup>®</sup> ): A randomised, open-label multicenter study: CABARESC. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003346-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003346-40</a>	Population
750	2014-001787-36	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2015 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized multicenter phase III trial comparing enzalutamide vs. a combination of Ra223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic castration resistant prostate cancer patients metas... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001787-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001787-36</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
751	2012-001426-99	Exelixis I. 2012 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99</a>	Population
752	2004-001984-22	Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer. 2007 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Essai randomisé de phase III comparant l'association traitement hormonal + docétaxel au traitement hormonal seul dans les cancers de la prostate métastatiques. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001984-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001984-22</a>	Publikationstyp
753	2004-004295-37	Finnish Uro-Oncological Group. 2005 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III trial comparing docetaxel every third week to biweekly docetaxel monotherapy in metastatic hormone refractory prostate cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004295-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004295-37</a>	Population
754	2009-017092-24	FNCLCC (Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer). 2010 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude de phase II randomisée d'évaluation de la faisabilité d'une chimiothérapie par docetaxel prednisone sur un mode hebdomadaire ou toutes les 3 semaines dans une population de patients âgés (+75... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017092-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017092-24</a>	Publikationstyp
755	2006-004478-29	G.O.N.O.- GRUPPO ONCOLOGICO NORD OVEST. 2006 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: DOCETAXEL AND PREDNISON IN ASSOCIATION WITH METRONOMIC THERAPY WITH CICLOPHOSPHAMIDE AND CELECOXIN IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CANCER PATIENTS : PHASE II CLINICAL TRIAL WITH PHARMACODYNAMIC AND... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004478-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004478-29</a>	Population
756	2007-002909-49	G.O.N.O.- GRUPPO ONCOLOGICO NORD OVEST. 2007 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Neoadjuvant chemotherapy in patients affected by prostatic cancer locally advanced (non metastatic. Phase II study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49</a>	Population
757	2009-017596-26	G.O.N.O.- GRUPPO ONCOLOGICO NORD OVEST. 2010 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Terapia di II linea con Docetaxel + Lanreotide in pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormonorefrattario e in progressione in corso di chemioterapia di I linea con Docetaxel. Studio di fas... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017596-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017596-26</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
758	2011-002149-36	GenSpera I. 2012 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study of G-202 in Patients with Chemotherapy-Naïve Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002149-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002149-36</a>	Population
759	2014-001647-20	GIOGer (Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica). 2014 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Weekly cabazitaxel in elderly MCRPC (Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) patients progressing after docetaxel treatment: a phase II study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001647-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001647-20</a>	Population
760	2017-005057-36	GLG Pharma S.A.. 2018 Mai 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Recommended Phase II Dose (RP2D) of GLG-801 in patients with Advanced Solid Tumors (Phase I); and safety, tolerability and ant... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005057-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005057-36</a>	Population
761	2011-001791-19	GTx I. 2011 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of GTx-024 on Muscle Wasting in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer on First Line Platinum Plus a Taxane Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001791-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001791-19</a>	Population
762	2011-002087-24	Hellenic Oncology Research Group (HORG). 2011 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of Tamsulosin in patients with advanced hormone - and chemotherapy - resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002087-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002087-24</a>	Population
763	2007-002702-21	Hybrigenics SA. 2007 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Dose finding Phase 2a Study of Inecalcitol in Combination with Standard Docetaxel Prednisone Regimen in Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002702-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002702-21</a>	Population
764	2017-000931-15	Institute of Cancer Research. 2018 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15</a>	Intervention
765	2010-022239-12	Isis Pharmaceuticals I. 2011 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study of Docetaxel and Prednisone, with or without ISIS 183750 (an eIF4E Inhibitor), in Patients with Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022239-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022239-12</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
766	2008-003525-16	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI. 2007 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Neoadjuvant chemotherapy with weekly docetaxel followed from concomitant docetaxel-RT in patients with high risk locally advanced prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003525-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003525-16</a>	Population
767	2008-002838-30	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori. 2008 Aug 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, randomized, multicentric study of docetaxel and zoledronic acid versus zoledronic acid in patient with prostate cancer and bone metastase treated with LHRH. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002838-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002838-30</a>	Intervention
768	2009-011251-48	Janssen Biologics B.V.. 2009 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Single-agent CNTO 888 (an anti-CCL2 Monoclonal Antibody) for the Treatment of Subjects with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011251-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011251-48</a>	Population
769	2008-002210-22	Janssen Oncology I. 2008 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Extended Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients with Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy and Completed Clinical Study COU-AA... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002210-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002210-22</a>	Population
770	2010-021425-13	Janssen-Cilag International NV. 2011 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label Study of Abiraterone Acetate in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed After Taxane-Based Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021425-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021425-13</a>	Population
771	2015-000735-32	Janssen-Cilag International NV. 2015 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000735-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000735-32</a>	Intervention
772	2010-022253-42	Kantonsspital St.Gallen. 2012 Feb 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An open, multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid <sup>™</sup> ) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line therapy for patients with relapsed or refracto... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022253-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022253-42</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
773	2008-001632-13	LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI. 2009 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Continuous vs intermittent weekly docetaxel in the elderly patient with advanced and hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001632-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001632-13</a>	Population
774	2018-003555-38	MacroGenics I. 2019 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti-CD7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination with MGA012 (Anti-CDPD-1 Antibody) in Patients with Advanced Sol... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38</a>	Intervention
775	2009-018044-18	Meander MC. 2012 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised phase II study of repeated Rhenium-188 HEDP combined with Docetaxel versus Docetaxel alone in castration resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018044-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018044-18</a>	Population
776	2016-001888-36	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). 2016 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II clinical trial of radium-223 activity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with asymptomatic progression while on abiraterone acetate or enzalutamide ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001888-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001888-36</a>	Population
777	2007-005465-36	Meletios Athanasios Dimopoulos. 2009 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Pilot study of the significance of PTEN expression in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) treated with Cetuximab as monotherapy for 8 weeks, followed by Docetaxel plus Cetuximab. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005465-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005465-36</a>	Population
778	2019-000582-21	Modra Pharmaceuticals. . ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre Phase IIb trial to evaluate the efficacy and tolerability of ModraDoc006/r in subjects with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC), suitable for treatment with a taxane. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000582-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000582-21</a>	Population
779	2016-005056-13	Modra Pharmaceuticals B.V.. 2017 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: M17DOC: Multicenter safety, feasibility and pharmacokinetic phase I trial of ModraDoc006/r in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005056-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005056-13</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
780	2006-003554-15	National Cancer Institute. 2006 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: The histone deacetylase inhibitor (HDAC) valproic acid as second line treatment for hormone refractory metastatic prostate cancer. A phase II. study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003554-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003554-15</a>	Population
781	2016-004963-38	Netherlands Cancer Institute. 2017 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, open label, Phase IIB trial of Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel (OSTRICH trial). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004963-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004963-38</a>	Population
782	2004-004874-96	Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Trust. 2005 Aug 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Protocol: HL/IDP/PTS/001 Tumour Profiling In An Open-Labelled, 2-Arm Study Investigating The Tolerability And Efficacy Of Taxotere In Patients With High Risk Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004874-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004874-96</a>	Publikationstyp
783	2013-002014-13	NHS greater Glasgow and Clyde. 2014 Mrz 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/randomised phase II trial of abiraterone acetate with or without RO5503781 / idasanutlin in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have not previously received... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002014-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002014-13</a>	Population
784	2010-021447-41	NHS Greater Glasgow Health Board. 2011 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: SAPROCAN: Saracatinib (AZD0530) and docetaxel in metastatic, castrate-refractory prostate cancer: a phase I/randomised phase II study by the UK NCRI Prostate Clinical Studies Group. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021447-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021447-41</a>	Population
785	2012-001961-33	Novartis Farmac S.p.A. 2013 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II, multicenter, open-label dose finding study of oral CFG920 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001961-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001961-33</a>	Population
786	2007-002541-21	NUTRIALYS. 2007 Jul 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude de tolérance d'une association d'un aliment diététique destiné à une fin médicale spécifique caractérisée par une faible teneur en polyamines et une chimiothérapie par docetaxel chez des patients... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002541-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002541-21</a>	Publikationstyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
787	2010-020802-13	OncoGenex Technologies I. 2010 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Clinical Benefit of Adding Custirsen to Docetaxel Retreatment/Prednisone as an Option for Secondline Therapy in Men with... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020802-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020802-13</a>	Intervention
788	2012-001461-32	OncoGenex Technologies Inc.. 2012 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study Comparing Cabazitaxel/Prednisone in Combination with Custirsen (OGX-011) to Cabazitaxel/Prednisone for Second-Line Chemotherapy in Men with Metastatic Castrate Resistant ... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001461-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001461-32</a>	Population
789	2006-002276-17	Pharma Mar SA SU. 2006 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Study of Yondelis™ in Men with Advanced Prostate Carcinoma Estudio fase II con Yondelis en hombres con cáncer de próstata avanzado. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002276-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002276-17</a>	Intervention
790	2013-002872-42	Puma Biotechnology I. 2014 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Phase 2 Study of Neratinib in Patients With Solid Tumors With Somatic Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, HER2, HER3) Mutations or EGFR gene amplification. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42</a>	Population
791	2006-002210-36	Queen Mary University of London. 2006 Nov 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study evaluating intravenous Melphalan with autologous whole blood stem cell transplantation (PBSCT) in patients with Androgen Independent Prostate Cancer (AIPC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002210-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002210-36</a>	Intervention
792	2014-004513-90	Radboud UMC. 2015 Mrz 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Optimizing abiraterone (Zytiga™) therapy by exploring the relation between an early biomarker - drug exposure - as a predictor for drug response in patients with mCRPC (OPTIMUM - STUDY). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004513-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004513-90</a>	Population
793	2015-000860-32	Radboud University Medical Center. 2015 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Personalizing enzalutamide (Xtandi™) therapy by understanding the relation between the decrease in the expression profile of a panel of preselected microRNAs, tumor related mRNAs and treatment resp... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000860-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000860-32</a>	Intervention



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
794	2011-005168-14	Radboud University Nijmegen Medical Centre. 2012 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Lean Body Mass as a determinant of docetaxel pharmacokinetics and toxicity (LEANDOC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005168-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005168-14</a>	Population
795	2005-002027-13	Royal Marsden NHS FOundation Trust. 2005 Jul 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II study of docetaxel plus prednisolone plus diethylstilbestrol plus aspirin in androgen-independent prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002027-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002027-13</a>	Population
796	2016-003996-23	SAKK. 2017 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: ODM-201 maintenance therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with one novel hormonal agent first line and nonprogressive disease after sec... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003996-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003996-23</a>	Population
797	2018-004310-18	Saving Patients' Lives Medical B.V.. 2019 Okt 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A confirmatory, prospective, open-label, single-arm, reader-blinded multi-centre phase 3 study to assess the diagnostic accuracy of Ferumoxtran-10-enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and unen... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004310-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004310-18</a>	Intervention
798	2008-003138-33	Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG). 2008 Dez 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label, Phase III, Multicenter, 2-Arm Study of Androgen deprivation +/- Taxotere (Docetaxel) for Non metastatic Prostate Cancer Patients with a Rising PSA. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003138-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003138-33</a>	Population
799	2015-001111-12	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. 2015 Jun 12. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12</a>	Intervention
800	2011-004627-12	SOGUG - Spanish Oncology Genitourinary Group. 2011 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Study of Weekly Cabazitaxel for Advanced Prostate Cancer in 'Unfit' Hormone-Refractory Patients Previously Treated with Docetaxel. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004627-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004627-12</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
801	2010-021011-16	Teva Pharmaceutical Industries L. 2010 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study Comparing Standard First-Line Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination with Custirsen (OGX-011) in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021011-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021011-16</a>	Population
802	2008-000707-28	The Institute of Cancer Research. 2009 Mrz 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic carcinoma of the penis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000707-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000707-28</a>	Population
803	2011-000601-49	The Institute of Cancer Research. 2012 Mrz 14. ClinicalTrialsRegister.eu: TOPARP: Phase II Trial of Olaparib in Patients with Advanced Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000601-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000601-49</a>	Population
804	2016-000869-23	The Institute of Cancer Research. 2017 Mrz 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Targeting cancer care with the use of genetic profiling. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000869-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000869-23</a>	Population
805	2013-004055-20	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. 2014 Sep 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II randomised trial of biomarkers to assess (dose-) response in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with radium-223. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20</a>	Population
806	2015-000270-36	Ume ́n University Hospital. 2015 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized Phase II, open label multicenter cross-over study, to evaluate biomarkers, in 2nd line treatment of metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) with abiraterone and cabazit... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000270-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000270-36</a>	Population
807	2012-000142-35	UNICANCER. 2014 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective randomised phase III study of androgen deprivation therapy with or without local radiotherapy with or without abiraterone acetate and prednisone in patient with metastatic hormone-na... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000142-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000142-35</a>	Intervention
808	2016-002429-12	UNICANCER. 2018 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: PERSONALIZED TREATMENT OF METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS ACCORDING TO CIRCULATING TUMOR CELLS KINETIC DURING CHEMOTHERAPY. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002429-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002429-12</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
809	2010-024164-18	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2011 Jun 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Single-arm, open-label, monocentric Phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afinitin) for the treatment of patients with HER2-positive, hormone-refractory prostate cancer af... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024164-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024164-18</a>	Intervention
810	2012-003835-40	University of Birmingham. 2012 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, phase II randomised controlled trial evaluating cabazitaxel versus docetaxel re-challenge for the treatment of metastatic Castrate Refractory Prostate Cancer, previously treated with... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003835-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003835-40</a>	Population
811	2005-004378-25	Urologische Klinik und Poliklinik KGdLM. 2005 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blinded, multicentric phase II trial to optimize the treatment of the hormon refractory prostatic carcinoma in patients without preceding chemotherapy with Sorafenib + Docetaxe... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004378-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004378-25</a>	Population
812	2008-005033-29	Vassilis Georgoulis PoIMoMDUoC. 2009 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II STUDY OF sunitinib IN PATIENTS WITH ADVANCED HORMONE RESISTANT AND CHEMOTHERAPY RESISTANT PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005033-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005033-29</a>	Population
813	2007-007137-38	Vejle Hospital. 2008 Apr 9. ClinicalTrialsRegister.eu: En 1-års randomiseret fase II undersøgelse af effekterne af darbepoietin alfa (Aranesp®) til behandling af avancerede prostatacancerpatienter med hormonrefraktær prostatacancer, der behandles med Taxotere. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007137-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007137-38</a>	Publikationstype
814	2007-004335-39	VU Medical Center. 2009 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II trial of docetaxel plus carboplatin versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer patients who have progressed after response to prior docetaxel chemotherapy: RECARDO... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004335-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004335-39</a>	Population
815	2015-004937-29	VU University Medical Center. 2016 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Towards early identification of response to CABAZItaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: potential of 18F-Choline PET-CT (CABAZIPET). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004937-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004937-29</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
816	2017-000699-27	VU University Medical Center. 2018 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Repeated Rhenium-188-HEDP versus Radium-223-chloride in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer; the RARE trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27</a>	Population
817	2005-003228-20	Yamanouchi Europe B.V.(to be renamed Astellas Pharma Europe B.V by August 2005). 2006 Jan 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF YM155 IN SUBJECTS WITH HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER (HRPC) PREVIOUSLY TREATED WITH AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003228-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003228-20</a>	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
818	ACTRN12607000307404	. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: A phase II trial of docetaxel (Taxotere) in combination with PI88 for men with androgen independent prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000307404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000307404</a>	Population
819	JPRN-JapicCTI-132199	-. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: A Placebo-Controlled, Phase III, Double-Blind Study of ITK-1 in Patients with Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132199">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132199</a>	Intervention
820	NTR7398	= sponsor. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Het individualiseren van de dosering van docetaxel door middel van een Microdose. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7398">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7398</a>	Studientyp
821	KCT0004129	Asan Medical Center. 2019 Jul 17. WHO ICTRP: The impact of prostatectomy combined with systemic therapy in men with metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004129">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004129</a>	Intervention
822	EUCTR2007-003048-31-FR	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Etude de phase II du sunitinib ( SUTENT <sup>®</sup> ) pour le traitement de patients atteints de cancer de la prostate hormono-résistant après progression sous doc <sup>®</sup> taxel. - PROSUT. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003048-31-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003048-31-FR</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
823	DRKS00008812	Astellas Pharma Europe Ltd.. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Na <sup>+</sup> -ve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel Plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008812">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008812</a>	Population
824	CTRI_2018_09_015757	Astellas Pharma Inc. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A clinical study to determine the safety and effectiveness study of drug (Enzalutamide) in Indian subjects who have been who have been treated before with Docetaxel-Based Chemotherapy and diagnosed with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015757">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015757</a>	Population
825	DRKS00004065	AstraZeneca. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase I Study of ZD4054 (Zibotentan) in Combination With Docetaxel in 2 Parts, an Open-Label, Non-Randomized, Dose-Finding Part and a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Dose Expansion Part, in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004065</a>	Population
826	DRKS00004144	AstraZeneca. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase II, Double-blind, Placebo-controlled, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Docetaxel (Taxotere)/Prednisolone/ZD6474 vs Docetaxel/Prednisolone/Placebo in Patients With Hormone Refractory Prostrate Cancer (HRPC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004144</a>	Population
827	DRKS00005404	AstraZeneca. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 (Zibotentan) in Combination With Docetaxel in Comparison With Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005404</a>	Population
828	CTRI_2009_091_000193	AstraZeneca AB. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 in Combination with Docetaxel in comparison with Docetaxel in Patients with Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000193</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
829	PER-014-08	ASTRAZENECA UK LTD.. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 in Combination with Docetaxel in Comparison with Docetaxel in Patients with Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-014-08">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-014-08</a>	Population
830	JPRN-jRCTs061180057	Atsushi T. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: Investigation of neoadjuvant chemohormonal therapy before robot-assisted radical prostatectomy for the patients with high-risk prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180057">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180057</a>	Vergleichstherapie
831	DRKS00007955	Axios PG. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: DOMINIC - Non-interventional Study about Dose modifications of Docetaxel in the therapy of metastatic castration resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007955">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007955</a>	Population
832	JPRN-UMIN000011308	BrightPath Biotherapeutics Co. L. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Placebo Controlled Phase III Double Blind Study of ITK-1 in Patients with Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011308">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011308</a>	Intervention
833	PER-060-09	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial Comparing Ipilimumab vs. Placebo Following Radiotherapy in Subjects With Castration Resistant Prostate Cancer That Have Received Prior Treatment With Docetaxel. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-060-09">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-060-09</a>	Population
834	PER-131-08	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Dasatinib to Docetaxel Plus Placebo in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-131-08">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-131-08</a>	Population
835	RBR-36w269	Bristol-Myers S. 2019 Jan 15. WHO ICTRP: A Randomized Double-Blind Phase 3 Trial Comparing Docetaxel Combined with. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-36w269">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-36w269</a>	Population
836	DRKS00004142	Bristol-Myers S. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized Double-Blind Phase 3 Trial Comparing Docetaxel Combined With Dasatinib to Docetaxel Combined With Placebo in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004142">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004142</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
837	DRKS00009662	Bristol-Myers S. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial Comparing Ipilimumab vs. Placebo Following Radiotherapy in Subjects With Castration Resistant Prostate Cancer That Have Received Prior Treatment With Docetaxel. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009662</a>	Population
838	CTRI_2007_091_000033	Cadila Pharmaceuticals ltd. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A study to evaluate the effect of immunoadjuvant therapy with Mycobacterium w and Docetaxel in Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2007/091/000033">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2007/091/000033</a>	Population
839	PER-109-08	CANCER AND LEUKEMIA GROUP. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A PHASE III RANDOMIZED STUDY OF NEO-ADJUVANT DOCTORXEL AND ANDROGENIC DEPRIVATION PRIOR TO RADICAL PROSTATECTOMY VERSUS IMMEDIATE PROSTATECTOMY IN PATIENTS WITH CLINICALLY LOCATED HIGH RISK PROSTATE CANCER. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-109-08">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-109-08</a>	Population
840	JPRN-UMIN000007044	Cancer Insutitute in Hyogo prefecture. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: evaluation of intermittent docetaxel chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007044">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007044</a>	Population
841	JPRN-UMIN000000570	-CaP study group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Follow-up study for localized prostate cancer treated by hormonal therapy or radical prostatectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000570">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000570</a>	Population
842	JPRN-C000000252	-CaP study group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Outcome study of hormonal therapy for prostate cancer in Japan. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000252">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000252</a>	Intervention
843	JPRN-UMIN000004666	-CaP study group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Prostate cancer background, QOL, patient&#39;s satisfaction and treatment survey by Japan Prostate Cancer Study Group. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004666">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004666</a>	Intervention
844	JPRN-UMIN000006191	-CaP study group. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Surveillance of background characteristics and initial treatment for patients with prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006191">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006191</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
845	DRKS00003887	Celgene Corporation. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Docetaxel and Prednisone With or Without Lenalidomide in Subjects With Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003887</a>	Population
846	DRKS00009660	Cell G. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase III Randomized, Open-Label Study of CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer Who Are Chemotherapy-Naïve. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009660">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009660</a>	Population
847	DRKS00009652	Cell G. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase III Randomized, Open-Label Study of Docetaxel in Combination With CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Taxane-Naïve Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer With Pain. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009652">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009652</a>	Population
848	RPCEC00000291	Center of Molecular Immunology (CIM). 2019 Nov 4. WHO ICTRP: CIMAvax-EGF(R) in metastatic asymptomatic or mildly symptomatic Castration Resistant Prostate Cancer patients. Phase II-III Clinical Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000291">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000291</a>	Population
849	DRKS00003882	Centocor I. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 2 Study of a Human Monoclonal Antibody to Human αv Integrins (CNTO 95) in Combination With Docetaxel for the First-Line Treatment of Subjects With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003882">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003882</a>	Population
850	DRKS00004093	Central European Society for Anticancer Drug Research. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Phase I/II Study With Temsirolimus Versus no add-on in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) Receiving First-line Docetaxel Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004093">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004093</a>	Population
851	ACTRN12617000965303	Chris OL. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Statins in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000965303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000965303</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
852	EUCTR2009-014839-21-FR	CIS bio international moIg. 2012 Jun 26. WHO ICTRP: Diagnostic value of 18F-choline PET/CT for the detection of systemic prostate cancer disease. - 2008-CaP-FCH. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014839-21-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014839-21-FR</a>	Intervention
853	DRKS00005401	Cougar Biotechnology I. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005401">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005401</a>	Population
854	JPRN-UMIN000006120	Department of Nephro-Urology NUGSoBS. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A randomised clinical trial of docetaxel and estrogen in patients with castration resistant prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006120</a>	Population
855	JPRN-UMIN000019325	Department of Urology. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Enzalutamide treatment sensitivity recovery effect of docetaxel treatment after relapse of enzalutamide treatment for castration-resistant prostate cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019325">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019325</a>	Population
856	JPRN-UMIN000021079	Department of Urology AUSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Efficacy of early docetaxel administration in patients with high-risk metastatic prostate cancer: a prospective multicenter study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021079">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021079</a>	Studientyp
857	ChiCTR-IPC-14005453	Department of Urology FUSCC. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: A Randomized, Open-label, Phase II Trial of Neoadjuvant Docetaxel Combined with Goserelin for Very High-risk Locally Advanced Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPC-14005453">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPC-14005453</a>	Vergleichstherapie
858	JPRN-UMIN000012521	Department of Urology KUSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A clinical study to evaluate the efficacy and safety of docetaxel with ribavirin in patients with progressive prostate cancer who have previously received docetaxel. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012521">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012521</a>	Intervention
859	JPRN-UMIN000021107	Department of Urology KUSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A phase I/IIa trial of docetaxel plus ribavirin for reprogramming efficacy in patients with progressive metastatic castration resistant prostate cancer who have previously received docetaxel alone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021107">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021107</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
860	CTRI_2018_05_013553	Dhanvantari Nano Ayushadi Private Limited. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A prospective open label, randomized, multi-centre, parallel design, controlled study to evaluate the efficacy and safety of DNANOPAURONA to treating castration resistant prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013553</a>	Population
861	DRKS00003665	Eli Lilly and Company. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized Phase 2 Study of Human Anti-PDGFRa Monoclonal Antibody IMC-3G3 Plus Mitoxantrone Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone in Metastatic Castration-Refractory Prostate Cancer Following Disease Progression or Intolerance on Docetaxel-based Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS0003665">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS0003665</a>	Population
862	DRKS00004130	Eli Lilly and Company. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized Phase 2 Study of LY2181308 in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel in Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS0004130">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS0004130</a>	Population
863	DRKS00005403	Eli Lilly and Company. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Phase 2 Study With and Without Enzastaurin in Combination With Docetaxel and Prednisone, Followed By Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS0005403">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS0005403</a>	Population
864	NTR6037	Erasmus Medical Center. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Studying the influence of prednisone on docetaxel exposure. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6037">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6037</a>	Studientyp
865	DRKS00005167	Exelixis. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS0005167">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS0005167</a>	Population
866	ChiCTR-IPR-15005994	Fudan University Shanghai Cancer Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Hormonal therapy with or without docetaxel in treating patients with high-volume metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15005994">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15005994</a>	Publikationstyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
867	JPRN-UMIN000027619	Hirosaki University School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Relationship between QoL and systemic chemotherapy in urological cancers. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027619">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027619</a>	Studientyp
868	ACTRN12606000372583	Hospital Royal North Shore Hospital. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: A study evaluating the role of docetaxel (Taxotere) in combination with thalidomide in men with hormone refractory prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000372583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000372583</a>	Population
869	ACTRN12607000082404	Hospital Urology Department The Royal Melbourne Hospital. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: A pilot study to evaluate the feasibility, safety and tolerability of neoadjuvant triple therapy with zoledronic acid, docetaxel, and luteinising hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue for men with high-risk prostate cancer to be treated by radical prostatectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000082404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000082404</a>	Population
870	CTRI_2018_02_012212	Intas Pharmaceuticals Ltd. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A study of Docetaxel Lipid Suspension for Injection in patients with cancer of a gland of the male reproductive system. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012212">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012212</a>	Studientyp
871	DRKS00006417	Ipsen. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof Of Concept Study Of Maintenance Therapy With Tasquinimod In Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Are Not Progressing After A First Line Docetaxel Based Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006417</a>	Population
872	JPRN-UMIN000022013	J-CaP. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: Research concerning Background Factors at Time of Diagnosis and Initial Treatment and Treatment Progress Cancer Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022013">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022013</a>	Population
873	JPRN-UMIN000023145	Juntendo University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Examination of the effectiveness and safety of multidisciplinary therapy with docetaxel for high-risk prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023145">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023145</a>	Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
874	JPRN-UMIN000037761	Kagawa university hospital. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: Exploratory clinical study on the prevention effect of Docetaxel-induced peripheral neuropathy by compression therapy using surgical gloves and lower limb stockings. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037761">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037761</a>	Population
875	JPRN-UMIN000015130	Keio University School of Medicine DoU. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The clinical study of the safety and efficacy of docetaxel combined with ribavirin in docetaxel resistant castration resistant prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015130">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015130</a>	Population
876	JPRN-UMIN000004843	Keio University School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Evaluate of Tolterodine for lower urinary tract syndrome after prostate Brachytherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004843">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004843</a>	Intervention
877	ACTRN12616000983404	Kinex Pharmaceuticals Inc. 2019 Feb 4. WHO ICTRP: Oral Docetaxel for Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000983404">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000983404</a>	Studientyp
878	JPRN-UMIN000002298	Kitasato University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Randomized phase II clinical trial of intermittent docetaxel plus prednisone for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002298">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002298</a>	Population
879	JPRN-UMIN000026068	Kobe City Medical Center General Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Prophylactic efficacy of Pegfilgrastim on the risk of febrile neutropenia treated with Cabazitaxel after Docetaxel-resistant in patients with castration-resistant prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026068">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026068</a>	Population
880	JPRN-UMIN000023627	Kumamoto University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The efficacy and safety of enzalutamide for castrate-resistant prostate cancer patient showing disease progression after or during chemotherapy including docetaxel. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023627">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023627</a>	Population
881	JPRN-UMIN000001096	Kurume University School of medicine DoI. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A randomized controlled trial comparing personalized peptide vaccine plus low-dose estramustine with full dose estramustine for patients with hormone refractory prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001096</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
882	DRKS00003069	Lapharm G. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Non-interventional study for recording the treatment and the influence on the treatment-specific quality of life with patients with hormone-refractory prostate cancer under a Docetaxel (Eurotere <sub>T</sub> «) containing chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003069">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003069</a>	Population
883	JPRN-UMIN000004072	M-CURE. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Early induction of docetaxel for castration resistance prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004072">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004072</a>	Population
884	NTR3233	Meander Medical Center. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A phase I/II trial of Cabazitaxel +/- Rhenium-188 HEDP in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who progressed on or after a docetaxel containing treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3233">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3233</a>	Population
885	RPCEC00000248	Medical School of the University of Colima M. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Phenamate in the treatment of prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000248</a>	Intervention
886	DRKS00006094	Medivation I. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-CONTROLLED Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006094">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006094</a>	Population
887	PER-039-04	MGI PHARMA I. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: CLINICAL STUDY PHASE II, RANDOMIZED, OF THREE BRANCHES OF IROFULVEN / PREDNISONE, IROFULVEN / CAPECITABINE / PREDNISONE OR MITOXANTRONE / PREDNISONE IN PATIENTS WITH HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH DOCETAXEL. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-04">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-039-04</a>	Population
888	PER-057-11	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER TRIAL COMPARING ORTERONEL (TAK 700) PLUS PREDNISONE WITH PLACEBO PLUS PREDNISONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER THAT HAS PROGRESSED FOLLOWING DOCETAXEL-BASED THERAPY. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-057-11">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-057-11</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
889	PER-096-10	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: NA. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-096-10">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-096-10</a>	Population
890	JPRN-UMIN000013758	National Cancer Center; Clinical Trial Center. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Single-arm, open label, clinical trial of cabazitaxel to assess safety and efficacy in Japanese patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) previously treated with a docetaxel-containing regimen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013758">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013758</a>	Population
891	DRKS00004502	Neocorp G. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Non-interventional study to analyse the effectiveness and tolerance of chemotherapy with Docetaxel NC(R) or Doce NC (R) during the treatment of breast cancer and prostate cancer as an application for the daily routine. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004502">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004502</a>	Studientyp
892	NTR5075	Netherlands Cancer Institute-. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Registry of Treatment Outcomes in a non-study population of Symptomatic Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated with Radium-223 (ROTOR-registry). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5075">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5075</a>	Population
893	ISRCTN38949950	NHS Greater Glasgow and Clyde (UK). 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: MADCaP: MDM2 inhibition and Abiraterone in Carcinoma of the Prostate. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38949950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38949950</a>	Population
894	NTR469	Not a. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Randomized phase II/III study of Risedronate in combination with Docetaxel versus Docetaxel alone in patients with hormone refractory prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR469</a>	Population
895	DRKS00003880	Novacea. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating DN-101 in Combination With Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (ASCENT-2). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003880">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003880</a>	Intervention
896	DRKS00007583	Novartis P. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized Multicenter Phase II Trial of Patupilone (EPO906) Plus Prednisone Versus Docetaxel Plus Prednisone in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007583</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
897	DRKS00005541	Onkovis G. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Open, Multicenter Observational Study of Docetaxel Utilized in Mono- or Combination Therapy for Treatment of Breast Cancer, NSCLC, Prostate Carcinoma, Adenocarcinoma of Stomach and Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head/Neck Region. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005541">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005541</a>	Vergleichstherapie
898	DRKS00009666	Pfizer. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Of Sunitinib Plus Prednisone Versus Prednisone In Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure Of A Docetaxel-Based Chemotherapy Regimen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009666">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009666</a>	Population
899	DRKS00004070	Pfizer. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Phase 2, Randomized, Non-Comparative, Two-Arm Open Label, Multiple-Center Study Of CP-751,871 In Combination With Docetaxel/Prednisone In Chemotherapy- Naive (Arm A) And Docetaxel/Prednisone Refractory (Arm B) Patients With Hormone Insensitive Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004070">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004070</a>	Population
900	PER-113-08	Pfizer SA. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Sunitinib Plus Prednisone In Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure Of Docetaxel Chemotherapy SUN 1120. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-113-08">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-113-08</a>	Population
901	DRKS00003204	PharmaCept G. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Non-interventional study for the analysis of efficacy and safety of EstraCept(R) 280 mg (Estramustin phosphate) at patients with castration resistant prostate cancer in three therapy situations. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003204</a>	Population
902	JPRN-UMIN000011028	Research Center for Innovative Cancer Therapy KUSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase II, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with a mixed 20 peptides vaccine in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011028">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011028</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
903	JPRN-UMIN000007729	SAKK. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: REGISTRY OF TREATMENT PATTERNS IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (mCRPC) WITH PROGRESSION DURING OR AFTER DOCETAXEL-BASED REGIMEN. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007729</a>	Population
904	DRKS00009674	Sanofi. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase III Trial Comparing Immediate Adjuvant Hormonal Therapy (ELIGARD <sub>T</sub> «- Leuprolide Acetate) in Combination With TAXOTERE <sub>T</sub> « (Docetaxel) Administered Every Three Weeks Versus Hormonal Therapy Alone Versus Deferred Therapy Followed by the Same Therapeutic Options in Patients With Prostate Cancer at High Risk of Relapse After Radical Prostatectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009674</a>	Population
905	DRKS00003881	Sanofi. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Aflibercept Versus Placebo Administered Every 3 Weeks in Patients Treated With Docetaxel/ Prednisone for Metastatic Androgen-independent Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003881">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003881</a>	Population
906	DRKS00009664	Sanofi. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized, Open Label Multi-Center Study of XRP6258 at 25 mg/m <sup>2</sup> in Combination With Prednisone Every 3 Weeks Compared to Mitoxantrone in Combination With Prednisone For The Treatment of Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With A Taxotere <sub>T</sub> «-Containing Regimen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009664">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009664</a>	Population
907	DRKS00004048	Sanofi. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized, Open Label, Multicenter, Phase III, 2-Arm Study of Androgen Deprivation With Leuprolide, +/- Docetaxel for Clinically Asymptomatic Prostate Cancer Subjects With a Rising PSA Following Definitive Local Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004048</a>	Population
908	DRKS00004060	Sanofi. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Observational Prospective Study of Survival, Treatment Patterns, Disease and Economic Outcomes in Patients With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) With Progression During or After a First-line Docetaxel-based Regimen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004060</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
909	DRKS00006520	Sanofi. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Randomized, Open Label Multi-Center Study Comparing Cabazitaxel at 20 mg/m <sup>2</sup> and at 25 mg/m <sup>2</sup> Every 3 Weeks in Combination With Prednisone for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-Containing Regimen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006520</a>	Population
910	DRKS00006504	Sanofi. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Randomized, Open Label, Multi-Center Study Comparing Cabazitaxel at 25 mg/m <sup>2</sup> and at 20 mg/m <sup>2</sup> in Combination With Prednisone Every 3 Weeks to Docetaxel in Combination With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Not Pretreated With Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006504">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006504</a>	Population
911	CTRI_2014_02_004382	Sanofi Synthelabo India Ltd. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Study to evaluate safety of Cabazitaxel (Jevtana) in Combination with or prednisolone for the Treatment of Prostate Cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004382">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004382</a>	Population
912	PER-017-11	sanofi-aventis r;Development. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: RANDOMIZED, OPEN LABEL MULTI-CENTER STUDY COMPARING CABAZITAXEL AT 20 MG/M <sup>2</sup> AND AT 25 MG/M <sup>2</sup> EVERY 3 WEEKS IN COMBINATION WITH PREDNISONE FOR THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH A DOCETAXEL-CONTAINING REGIMEN. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-11">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-017-11</a>	Population
913	PER-016-11	sanofi-aventis r;Development. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: RANDOMIZED, OPEN LABEL, MULTI-CENTER STUDY COMPARING CABAZITAXEL AT 25 MG/M <sup>2</sup> AND AT 20 MG/M <sup>2</sup> IN COMBINATION WITH PREDNISONE EVERY 3 WEEKS TO DOCETAXEL IN COMBINATION WITH PREDNISONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER NOT PRETREATED WITH CHEMOTHERAPY. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-11">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-11</a>	Population
914	CTRI_2011_06_001809	SanofiSynthelabo India Limited. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Early Access to Cabazitaxel in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-containing Regimen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001809">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001809</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
915	JPRN-UMIN000035375	Sapporo Medical University School of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Early conversion to cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035375">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035375</a>	Population
916	CTRI_2015_10_006260	Science AB. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: EFFICACY AND SAFETY OF AB1010 IN COMBINATION WITH DOCETAXEL TO PLACEBO IN COMBINATION WITH DOCETEXAL IN FIRST LINE METASTATIC CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER (mCRPC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/10/006260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/10/006260</a>	Population
917	ISRCTN50041002	Servicio Urolog ía.Instituto Valenciano de Oncolog ía. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: 4-Kallicreins score study as a predictor of tumor reclassification in a program of active surveillance of prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50041002">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN50041002</a>	Intervention
918	JPRN-jRCT1031180387	Shigeo H. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: preoperative docetaxel chemotherapy and radical prostatectomy for metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031180387">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031180387</a>	Studientyp
919	JPRN-UMIN000027129	Shimane University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of docetaxel, estramustine and carboplatin chemotherapy on. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027129">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027129</a>	Population
920	JPRN-jRCTs021180009	Shintaro N. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: Neoadjuvant docetaxel in high-risk prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021180009">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021180009</a>	Studientyp
921	JPRN-jRCTs021180021	Shintaro N. 2019 Sep 10. WHO ICTRP: Upfront therapy in high risk metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021180021">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021180021</a>	Studientyp
922	DRKS00006380	Sotio a.s.. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized, Double Blind, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of DCVAC/PCa Versus Placebo in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Eligible for 1st Line Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006380">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006380</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
923	CTRI_2010_091_001122	Sun Pharma Advanced Research Company Ltd. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Phase 1 safety, tolerability, and pharmacokinetic study of Docetaxel nano-dispersion: A randomized, open label, dose ranging, active controlled, comparative, parallel groups, and multi-centric study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001122">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001122</a>	Population
924	CTRI_2019_09_021080	Tata Memorial Centre. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A study to capture the side effects and Quality of life(QoL) in castration-resistant prostate cancer patients who are receiving docetaxel as part of standard therapy in Tata Memorial Centre. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021080">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021080</a>	Population
925	CTRI_2015_06_005848	Tata MH. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: A study to compare efficacy of cabazitaxel versus Docetaxel in recurrent head & neck cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005848">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005848</a>	Population
926	DRKS00003891	Teva P. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: A Randomized Phase 3 Study Comparing Standard First-Line Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination With Custirsens (OGX-011) in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003891">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003891</a>	Population
927	ChiCTR1900027577	The Fifth Hospital Affiliated to Zhongshan University. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in prostatic cancer (CaP). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027577">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027577</a>	Intervention
928	ChiCTR1800016445	The First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Adjuvant therapy combine with androgen suppression and docetaxel for high risk prostate cancer patients post-prostatectomy:A single arm study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016445">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016445</a>	Studientyp
929	ISRCTN82499869	The Institute of Cancer Research. 2019 Okt 14. WHO ICTRP: CTC-STOP Trial: A trial to determine if the use of Circulating Tumour Cell (CTC) counts can direct early discontinuation of docetaxel chemotherapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC), when compared with standard approaches to guide treatment switch decisions. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN82499869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN82499869</a>	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
930	JPRN-UMIN000004096	The Japan-Multinational Trial Organization. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A study to evaluate efficacy and safety of docetaxel combined with dexamethasone in patients with hormone refractory prostate cancer; JMTO PCa10-01. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004096</a>	Population
931	ChiCTR1900024895	The Second Hospital of Tianjin Medical University. 2019 Aug 27. WHO ICTRP: Individualized treatment of neuroendocrine castration-resistant prostate cancer based on molecular typing: an open, randomized, controlled trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024895">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024895</a>	Population
932	JPRN-UMIN000034906	Tottori University Hospital. 2019 Jul 16. WHO ICTRP: Investigation of neoadjuvant chemohormonal therapy before robot-assisted radical prostatectomy for the patients with high-risk prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034906">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034906</a>	Studientyp
933	DRKS00003995	Universitätsklinikum H. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Single-arm, Open-label, Single-center Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of BIBW 2992 (Afatinib) for the Treatment of Patients With HER2-positive, Hormone-refractory Prostate Cancer After Failure of Treatment With Docetaxel or Ineligible for Treatment With Docetaxel. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003995">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003995</a>	Intervention
934	DRKS00004797	Universitätmedizin Göttingen KfU. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Impact of Docetaxel and Cabazitaxel on circulating neuroendocrine markers in castration resistant prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004797">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004797</a>	Population
935	ISRCTN69139368	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: An open label phase I/randomised, double-blind phase II study in metastatic castration resistant Prostate Cancer of AZD5363 in combination with Docetaxel and prednisolone chemotherapy (ProCAID). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69139368">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69139368</a>	Population
936	ISRCTN16465571	University of Birmingham (UK). 2019 Jul 15. WHO ICTRP: A trial evaluating cabazitaxel versus docetaxel rechallenge for the treatment of metastatic castrate refractory prostate cancer, previously treated with docetaxel at inception of primary hormone therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16465571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16465571</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
937	NCT00003915	University of Massachusetts W. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Chemotherapy and Hormone Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003915">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003915</a>	Studientyp
938	ISRCTN20141297	University of Oxford (UK). 2019 Okt 7. WHO ICTRP: The ProtecT trial - Evaluating the effectiveness of treatment for clinically localised prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN20141297">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN20141297</a>	Population
939	NTR3070	VU MC. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Docetaxel met carboplatine versus docetaxel, een gerandomiseerde fase 2 studie bij patiënten met hormoonongevoelig prostaatkanker na eerdere respons op docetaxel-bevattende chemotherapie: RECARDO STUDIE. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3070">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3070</a>	Population
940	JPRN-JapicCTI-080634	Yakult Honsha Co. L. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase I Study of Satraplatin Plus Prednisolone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-080634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-080634</a>	Population
<i>Pharm Net Bund*</i>			
941	2017-003349-14	AIO Sg. . PharmNetBund: A randomized phase II study on the optimization of immunotherapy in squamous carcinoma of the head and neck (OPTIM)PharmNetBund: Eine randomisierte Phase-II-Studie zur Optimierung der Immuntherapie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.	Population
942	2010-024111-13	AIO Sg. . PharmNetBund: Explorative trial to investigate catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) for treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric adenocarcinomas prior to gastrectomy. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1276_01-2-0-BCBB5C-20180710125904.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1276_01-2-0-BCBB5C-20180710125904.pdf</a>	Population
943	2014-005595-28	AIO Sg. . PharmNetBund: Induction therapy with gefitinib followed by taxane platinum chemotherapy and intercalated gefitinib in NSCLC stages II-IIIb with activating EGFR mutation - A single arm Phase II trialPharmNetBund: Einleitungstherapie mit Gefitinib gefolgt von einer Taxan-Platin-Chemotherapie mit Verabreichung von Gefitinib bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Stadium II-IIIb mit aktivierenden EGFR Mutationen - eine einarmige Phase II Studie.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
944	2011-001507-13	AIO Sg. . PharmNetBund: Multicenter, explorative phase II study of perioperative 5-FU, leucovorin, docetaxel, and oxaliplatin (FLOT) in combination with Trastuzumab in patients with HER2-positive, locally advanced resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or stomach (HerFLOT)PharmNetBund: Multizentrische, Explorative Phase II Studie mit perioperativer Gabe von 5-FU, Leucovorin, Docetaxel und Oxaliplatin (FLOT) in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, resektablem Adenokarzinom des gastro,sophagealen _bergangs oder des Magens.	Population
945	2013-002742-37	AIO Sg. . PharmNetBund: Randomized controlled trial of S-1 maintenance therapy in metastatic esophagogastric cancer.	Population
946	2006-002512-10	An-Institut f   r QualitStssicherung in der operativen Medizin gGmbH. . PharmNetBund: Offene, unkontrollierte Phase II-Studie zur _berpr   fung der Wirksamkeit und VertrSglichkeit einer Kombination mit Cisplatin/Docetaxel und Cetuximab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder gastro,sophagalen _bergangs. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0263_01-2-1-DD46BD-20150729101421.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0263_01-2-1-DD46BD-20150729101421.pdf</a>	Population
947	2009-012608-20	An-Institut f   r QualitStssicherung in der operativen Medizin gGmbH. . PharmNetBund: Phase II-Studie zur Erfassung der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit 5-FU/ Leucovorin/ Oxaliplatin/ Docetaxel beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastro,sophagalen _bergangs (FLOT).	Population
948	2009-012439-14	Astellas Pharma Global Development I. . PharmNetBund: A Phase II, Multicenter, Open-Label, Randomized Study of YM155 Plus Docetaxel as First-Line Treatment in Subjects with HER2 Negative Metastatic Breast Cancer.	Population
949	2017-003344-21	Astellas Pharma Global Development I. . PharmNetBund: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301).	Population
950	2012-003622-25	AstraZeneca AB. . PharmNetBund: A Phase II, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Combination with Docetaxel, Compared with Placebo in Combination with Docetaxel, in Patients receiving second line treatment for Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB - IV) (SELECT-2).	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
951	2017-002361-22	AstraZeneca AB. . PharmNetBund: A Phase II, Open Label, Randomised, Multi-centre Study to Assess the Safety and Efficacy of Agents Targeting DNA Damage Repair in Combination with Olaparib versus Olaparib Monotherapy in the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients Stratified by Alterations in Homologous Recombinant Repair (HRR)-related Genes (including BRCA1/2) (VIOLETTE).	Population
952	2014-003863-40	AstraZeneca AB. . PharmNetBund: A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN).	Population
953	2013-001676-38	AstraZeneca AB. . PharmNetBund: A Phase III, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Combination with Docetaxel, in Patients receiving second line treatment for KRAS Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB - IV) (SELECT-1).	Population
954	2005-004749-32	AstraZeneca AB. . PharmNetBund: A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of Docetaxel (TAXOTERE(TM)) in Combination with ZD6474 (ZACTIMA(TM)) versus Docetaxel (TAXOTERE(TM)) in combination with Placebo in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB - IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-Cancer Therapy.	Population
955	2010-018501-10	Bayer AG. . PharmNetBund: A Phase III Randomized, Double blind, Placebo-controlled Trial Comparing Capecitabine Plus Sorafenib Versus Capecitabine Plus Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer.	Population
956	2017-003699-30	BeiGene L. . PharmNetBund: A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	Population
957	2007-005349-39	BioGeneriX AG. . PharmNetBund: Dose-finding of a fixed dose XM22 in patients with breast cancer receiving 4 cycles of chemotherapy versus 6 mg Neulasta $\frac{1}{2}$ .	Population
958	2013-005335-25	Bioven (Europe) Ltd.. . PharmNetBund: A Phase III, open-label, multicentre, randomised trial to establish safety and efficacy of an EGF cancer vaccine in inoperable, late stage IV biomarker positive, wild type EGF-R, NSCLC patients eligible to receive standard treatment and supportive care.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
959	2007-004803-36	Boehringer I. . PharmNetBund: Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients withstage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy.	Population
960	2009-014563-39	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.. . PharmNetBund: Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versusInvestigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previouserlotinib or gefitinib treatment.	Population
961	2011-000732-29	Bristol-Myers Squibb International Corporation. . PharmNetBund: A Randomized, Open-Label, Phase 2 Safety and Efficacy Trial of Ipilimumab versus Pemetrexed in Subjects with Recurrent/Stage IV Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed After Four Cycles of a Platinum-Based First Line chemotherapy.	Population
962	2012-003965-16	Bristol-Myers Squibb International Corporation. . PharmNetBund: A Single-Arm Phase 2 Study of BMS-936558 in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received At Least Two Prior Systemic Regimens(CheckMate 063: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 063)+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 17-Sep-12)+Protocol Amendment 05 - German specific+Protocol Amendment 06 - German specificRevised protocol 02 - including protocol amdt 04. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672461-1-0-868D76-20160601095421.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672461-1-0-868D76-20160601095421.pdf</a>	Population
963	2013-003622-86	Bristol-Myers Squibb International Corporation. . PharmNetBund: An Open Label, Randomized Phase 3 Clinical Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Platinum-refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)Protocol Amendment 01 - Germany specificCountry Specific Protocol Amendment 05. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672461-1-0-86F891-20170921115440.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672461-1-0-86F891-20170921115440.pdf</a>	Population
964	2011-004792-36	Bristol-Myers Squibb International Corporation. . PharmNetBund: An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)Revised Protocol Number 04, Incorporates amendment 11Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01 version 1.0 dated 12-Jun-12. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672461-1-0-2F50ED-20160510135215.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672461-1-0-2F50ED-20160510135215.pdf</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
965	2012-002472-14	Bristol-Myers Squibb International Corporation. . PharmNetBund: An Open-Label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous Non-small cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672461-1-0-85D3CE-20151217135518.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2672461-1-0-85D3CE-20151217135518.pdf</a>	Population
966	2018-002938-20	Charite - Univ. . PharmNetBund: Avelumab + Paclitaxel/ Ramucirumab as second line treatment in gastro-esophageal adenocarcinoma: a phase II trial of the AIO.	Population
967	2008-000653-36	Charitq - Univ. . PharmNetBund: Efficacy and tolerability of Docetaxel-Gemcitabin in patients with advanced non-small cell lung cancer and an ECOG-Performance-Index of 2. A multicenter phase II-trial.	Population
968	2008-001849-26	Charitq - Univ. . PharmNetBund: Multicentre, open phase II trial to evaluate safety and efficacy of a perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabin in patients suffering from adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction or distal esophagus.	Population
969	2010-019347-18	Charitq - Univ. . PharmNetBund: Randomized Phase II Study of two different Regimens of TPF Induction Chemotherapy Regimen followed by Radiation Therapy plus cetuximab (TPF-CET-HART) vs. HART and Cisplatin, 5-FU (PF-HART) in Patients with Locally Advanced Unresectable Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck.	Population
970	2005-005017-38	Charitq Berlin CBF. . PharmNetBund: Efficacy of cetuximab in combination with docetaxel for the treatment of relapsed head and neck carcinoma: A clinical phase II trial.	Population
971	2008-006923-30	Charitq Campus BF. . PharmNetBund: cetuximab, fluorouracil ( 5-FU) and cisplatin alone or with docetaxel in recurrent and/or metastatic head and neck cancer.	Population
972	2007-007034-18	Charitq Univ. . PharmNetBund: Phase II-Studie zur Erfassung der Effektivität einer w, chentlich verabreichten Docetaxel-Carboplatin/Cisplatin-Cetuximab-Kombination (DCC) bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx und der Mundh, hle.	Population
973	2014-003437-26	Clovis Oncology I. . PharmNetBund: TIGER-3: A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Oral Rociletinib (CO-1686) Monotherapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients with Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure of at Least 1 Previous EGFR-directed Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Platinum-doublet Chemotherapy.	Population
974	2013-004371-12	Daiichi Sankyo Development Limited. . PharmNetBund: Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind, Multi-Center, Two-Part Study of Patritumab (U3-1287) in Combination with Erlotinib in EGFR Wild-type Subjects with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Progressed on at Least One Prior Systemic Therapy.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
975	2006-007076-15	Dana Farber Cancer Institute. . PharmNetBund: A Randomized Phase III Trial Comparing Sequential Therapy With TPF/Chemoradiation (ST) To Cisplatin-Based Chemoradiotherapy with Accelerated Concomitant Boost Radiotherapy (CRT) For Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Head and Neck.	Population
976	2006-001949-34	Eisai Limited. . PharmNetBund: A Phase III Open Label, Randomized Parallel Two-Arm Multi Center Study of E7389 versus 'Treatment of Physician's Choice' in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer, Previously Treated with At Least Two and a Maximum of Five Prior Chemotherapy Regimens, Including an Anthracycline and a Taxane.	Population
977	2005-004009-26	Eisai Limited. . PharmNetBund: A Phase III Open Label, Randomized Two-Parallel-Arm Multicenter Study of E7389 versus Capecitabine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracyclines and Taxanes and Refractory to the Most Recent Chemotherapy. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2708689-1-0-6EDD78-20170625135434.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2708689-1-0-6EDD78-20170625135434.pdf</a>	Population
978	2015-001316-34	Eli Lilly and Company. . PharmNetBund: A Phase 1b (Open-Label) / Phase 2 (Randomized,Double-Blinded) Study Evaluating Gemcitabine andDocetaxel With or Without Olaratumab in the Treatment ofAdvanced Soft Tissue Sarcoma.	Population
979	2014-003655-66	Eli Lilly and Company. . PharmNetBund: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Unresectable or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Progressed on or after Platinum-Based Therapy.	Population
980	2014-004832-20	Eli Lilly and Company. . PharmNetBund: A Randomized Phase 2 Study of Abemaciclib (LY2835219) versus Docetaxel in Patients with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-based Chemotherapy.	Population
981	2009-017591-24	Eli Lilly and Company. . PharmNetBund: A Randomized Phase 2 Study of LY2181308 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer who Were Previously Treated with First Line Chemotherapy.	Population
982	2010-021297-11	Eli Lilly and Company Limited I. . PharmNetBund: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1201_01-2-0-850021-20170807143434.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1201_01-2-0-850021-20170807143434.pdf</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
983	2012-000966-40	Endocyte I. . PharmNetBund: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study of EC145 Single-agent and the Combination of EC145 plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants with Folate-Receptor Positive [FR(++)] Second Line NSCLC.	Population
984	2012-002852-17	EORTC. . PharmNetBund: A PHASE III RANDOMIZED TRIAL OF GEMCITABINE (NSC# 613327) PLUS DOCETAXEL FOLLOWED BY DOXORUBICIN Versus. OBSERVATION FOR UTERUS-LIMITED, HIGH GRADE UTERINE LEIOMYOSARCOMA.	Population
985	2006-004189-14	EORTC. . PharmNetBund: Randomized phase II feasibility study of Cetuximab combined with 4 cycles of TPF followed by platinum based chemo-radiation strategies.	Intervention
986	2012-001896-35	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). . PharmNetBund: A randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel in patients with advanced squamous cell non-small cell lung cancer who failed first line platinum based doublet chemotherapy stratified by VeriStrat Good vs VeriStrat Poor.	Population
987	2005-002625-31	European Organisation for Research and Treatment of Cancer. . PharmNetBund: MINDACT (Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy):A prospective, randomized study comparing the 70-gene signature with the common clinical-pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes. (EORTC 10041 BIG 3-04).	Population
988	2018-000406-36	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). . PharmNetBund: Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (N+ and/or R1): an open label randomized controlled phase-2-study (VESTIGE).	Population
989	2007-001416-23	FONDAZIONE MICH. . PharmNetBund: A Multinational Double-Blind, Randomized Phase IIb Cooperative Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo when Administered in Combination with Chemotherapy and/or Endocrine Therapy in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer.	Population
990	2005-000490-21	Frauenklinik der LMU. . PharmNetBund: Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Extended Bisphosphonate and Surveillance-Trial SUCCESS-Trial.	Population
991	2011-000075-13	GBG FG. . PharmNetBund: A multicenter non-randomized phase II study to evaluate nab-paclitaxel in metastatic breast cancer patients failing a solvent based taxane as (neo-)adjuvant treatment. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4037166-2-0-C1FA79-20140807114830.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4037166-2-0-C1FA79-20140807114830.pdf</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
992	2006-005834-19	GBG FG. . PharmNetBund: A phase III trials program exploring the integration of Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimes for primary breast cancer. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0378_01-2-0-B1EA90-20160712152218.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0378_01-2-0-B1EA90-20160712152218.pdf</a>	Population
993	2008-003997-17	GBG FG. . PharmNetBund: A randomized phase III study to determine the efficacy of a taxane and bevacizumab with or without capecitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034749-2-0-D79481-20140502201212.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034749-2-0-D79481-20140502201212.pdf</a>	Population
994	2011-005214-11	GBG FG. . PharmNetBund: Neo- / adjuvant phase III trial to compare intense dose-dense chemotherapy to tailored dose-dense chemotherapy in patients with high-risk early breast cancer (GAIN-2 trial).	Population
995	2004-004880-31	German Breast Group. . PharmNetBund: A multicentre phase I-II study to investigate the combination of bendamustine with weekly paclitaxel as first or second line therapy in patients with metastatic breast cancer.	Population
996	2018-001316-29	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd.. . PharmNetBund: A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants.	Population
997	2009-013331-37	GmbH WSG. . PharmNetBund: GALADON - Molecular Imaging Response Assessment of Bevacizumab+Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer.	Population
998	2014-000048-14	GORTEC. . PharmNetBund: Randomized, controlled trial of Platinum-Cetuximab combined either with Docetaxel (TPEX) or with 5FU (Extreme) in patients with recurrent/metastatic squamous cell cancer of the head and neck PharmNetBund: Randomisierte, kontrollierte Prüfung von Platin/Cetuximab in Kombination mit Docetaxel (TPEX) oder 5-FU (EXTREME) bei Patienten mit rezidivierenden/metastasierenden Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Hals-Bereich.	Population
999	2017-003382-10	GWT-TUD G. . PharmNetBund: Quality of life in patients with non-adipocyte soft tissue sarcoma underpalliative chemotherapy or pazopanib - a randomized, controlled trial- PazoQoL PharmNetBund: LebensqualitSt bei Patienten mit nicht-adipozytSremWeichgewebssarkom unter palliativer Chemotherapie oder Pazopanib -eine randomisierte, kontrollierte Studie -PazoQol.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1000	2008-000245-55	GYN RG. . PharmNetBund: Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin (PLD) and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecological Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034085-2-0-7F206C-20131011182238.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034085-2-0-7F206C-20131011182238.pdf</a>	Population
1001	2007-000394-36	Hospira UK limited. . PharmNetBund: A Phase III randomised, multicentre, double-blind, therapeutic equivalence study of biosimilar G-CSF (PLIVA/Mayne filgrastim) versus Neupogen (filgrastim-Amgen) in subjects receiving doxorubicin and docetaxel as a combination chemotherapy regimen for breast cancer.	Population
1002	2017-001979-23	IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. . PharmNetBund: A randomized, open-label Phase II efficacy and safety study of Atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction (MO30039) - The DANTE Trial PharmNetBund: Eine randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit FLOT versus FLOT allein bei Patienten mit Magenkrebs und Adenokarzinom des ‚sophagogastralen ‚bergangs (MO30039) - Die DANTE Studie.	Population
1003	2015-003118-26	IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. . PharmNetBund: RAMSES / FLOT7 Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctable eSophagogastric adenocarcinoma RAMSES - a phase II/III trial of the AIO PharmNetBund: RAMSES / FLOT7 Perioperative Therapie mit Ramucirumab in Kombination mit FLOT vs. FLOT bei Magenkarzinom und Adenokarzinom des ‚sophagogastralen ‚berganges - eine Phase II/III Studie der AIO.	Population
1004	2015-005171-24	IKF Klinische Krebsforschung GmbH at Krankenhaus Nordwest. . PharmNetBund: Ramucirumab plus Irinotecan / Leucovorin / 5-FU versus Ramucirumab plus Paclitaxel in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, who failed one prior line of palliative chemotherapy - The Phase II/III RAMIRIS STUDY.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1005	2014-002695-86	IKF-Klinische Krebsforschung GmbH am Krankenhaus Nordwest. . PharmNetBund: PETRARCA / FLOT6FLOT vs. FLOT/Herceptin/Perjeta for perioperative therapy of adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction expressing HER-2A phase II/III trial of the AIOPharmNetBund: PETRARCAFLOT vs. FLOT/Herceptin/Perjeta in der perioperativen Therapie des Her-2-positiven Magenkarzinoms und Adenokarzinoms des „sophagogastralen „berganges - eine Phase II/III Studie der AIO.	Population
1006	2008-001727-65	ImClone LLC. . PharmNetBund: A Multicenter, Multinational, Randomized, Double-Blind, Phase III Study of IMC-1121B Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Previously Untreated Patients with HER2-Negative, Unresectable, Locally-Recurrent or Metastatic Breast Cancer.	Population
1007	2015-003183-36	Immunotherapeutics OSE. . PharmNetBund: A randomized parallel group phase III trial of OSE2101 as 2nd or 3rd line compared with standard treatment (docetaxel or pemetrexed) in HLA-A2 positive patients with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with progressive disease after last treatment with immune checkpoint inhibitors (ICI) (OSE2101C301).	Population
1008	2013-004812-24	Incyte Corporation. . PharmNetBund: A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIIb, IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer.	Population
1009	2008-000617-30	Klinik Lg. . PharmNetBund: Randomized Phase III Multicenter Trial of RRM1 & ERCC1 Directed Customized Chemotherapy versus Standard of Care for 1st Line Treatment of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.	Population
1010	2009-016806-18	Klinik Lwg. . PharmNetBund: Multizentrische, randomisierte Phase II-Studie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Stadium IV UICC 7 mit zwei unterschiedlichen Regimen von Cisplatin / Carboplatin und Docetaxel in Kombination mit Cetuximab. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1178_01-2-0-881C4B-20150108115821.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1178_01-2-0-881C4B-20150108115821.pdf</a>	Population
1011	2006-004526-90	Klinik Lwg. . PharmNetBund: TaxErb-Protokoll; Docetaxel-Carboplatin Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab bei Patienten mit local fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom (NSCLC)-ein nicht-randomisiertes Phase II Protokoll.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1012	2006-001552-12	Kliniken EM. . PharmNetBund: Taxotere-Mono Studie: 1st-Line Docetaxel versus Gemcitabin Monotherapie mit festgelegter platinhaltiger 2nd-Line bei PD bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom; eine randomisierte, Phase II Studie English translation: Clinical trial Taxotere Monotherapy: 1st-line Docetaxel versus Gemcitabine monotherapy with defined 2nd-line containing platinum when PD occurs, in patients with metastatic non small cell lung cancer; a randomized, phase II trial.	Population
1013	2007-001094-29	Klinikum der LMU. . PharmNetBund: Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted Treatment SUCCESS B-Trial.	Population
1014	2008-007546-56	Klinikum der Univ. . PharmNetBund: A Phase II Multicentre Study of perioperative Chemotherapy for resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction and of the Stomach. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4035511-2-0-C11E56-20170208122849.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4035511-2-0-C11E56-20170208122849.pdf</a>	Population
1015	2006-006936-24	Krankenhaus NG. . PharmNetBund: A multicenter, randomised phase II trial on the therapy of advanced gastric cancer or adenocarcinoma of the esophagogastric junction in patients older than 65 years with special regard on quality of life and the pharmacogenetic risk profile - FLOT65+. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4033012-2-0-C1D654-20190315141634.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4033012-2-0-C1D654-20190315141634.pdf</a>	Population
1016	2010-018754-13	Krankenhaus NG. . PharmNetBund: A randomized multicenter Phase II/III Study comparing 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin and Docetaxel (FLOT) versus Epirubicin, Cisplatin and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced resectable adenocarcinoma of the esophagogastric junction or the stomach - FLOT4.	Population
1017	2014-002665-30	Krankenhaus Ng. . PharmNetBund: Effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of AIO/CAO-V/CAOGI PharmNetBund: Effekt von Chemotherapie alleine vs. Chemotherapie gefolgt von operativer Resektion auf Überleben und Lebensqualität bei Patienten mit limitiert-metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagogastralen Übergangs - eine Phase III Studie der AIO/CAO-V/CAOGI.	Population
1018	2008-002197-35	Krankenhaus NG. . PharmNetBund: Multizentrische randomisierte Phase II Studie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (Stadium IIIB/IV) mit Cisplatin/Docetaxel oder Oxaliplatin/Docetaxel A multicenter randomized phase II trial for the therapy of locally advanced or metastatic NSCLC (stage IIIB/IV) with cisplatin/docetaxel or oxaliplatin/docetaxel. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034309-2-0-AF3436-20190227120248.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034309-2-0-AF3436-20190227120248.pdf</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1019	2016-003984-20	LSK BioPartners I. . PharmNetBund: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC).	Population
1020	2006-004504-39	Martin-Luther-Univ. . PharmNetBund: Multizentrische Phase II-Studie mit Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (TEX) bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Magenkarzinom. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032957-2-0-B35B08-20190311155046.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032957-2-0-B35B08-20190311155046.pdf</a>	Population
1021	2016-002676-27	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR). . PharmNetBund: Chemotherapy-free trastuzumab and pertuzumab in HER2-positive breast cancer: FDG-PET response-adapted strategy. The PHERGain study.	Population
1022	2008-005433-30	Medizinische Hochschule Hannover KfP. . PharmNetBund: Taxotere-Enoxaparin-(ENOXA)-Studie: 1st-Line Docetaxel-Platin Chemotherapie alleine oder in Kombination mit Enoxaparin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom; eine Phase III Studie. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034920-2-1-A1FD82-20130219115232.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034920-2-1-A1FD82-20130219115232.pdf</a>	Population
1023	2014-005060-15	Merck KG. . PharmNetBund: A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet.	Population
1024	2012-004391-19	Merck Sharp & Dohme Corp.. . PharmNetBund: A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2671999-1-0-1196DA-20190705140448.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2671999-1-0-1196DA-20190705140448.pdf</a>	Population
1025	2014-002009-40	Merck Sharp & Dohme Corp.. . PharmNetBund: A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2167896-1-0-967E93-20180316170356.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2167896-1-0-967E93-20180316170356.pdf</a>	Population
1026	2015-002782-32	Merck Sharp & Dohme Corp.. . PharmNetBund: A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus that have Progressed after First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181).	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1027	2014-001749-26	Merck Sharp & Dohme Corp.. . PharmNetBund: A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2671999-1-0-EC2C0C-20190912153010.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2671999-1-0-EC2C0C-20190912153010.pdf</a>	Population
1028	2016-004408-76	Merck Sharp & Dohme Corp.. . PharmNetBund: A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585).	Population
1029	2014-003673-42	Merrimack Pharmaceuticals I. . PharmNetBund: SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.	Population
1030	2011-001965-42	Mylan G. . PharmNetBund: A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP, PHASE III STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF HERCULES PLUS TAXANE VERSUS HERCEPTIN½ PLUS TAXANE AS FIRST LINE THERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER.	Population
1031	2014-002324-27	Mylan G. . PharmNetBund: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Comparative Efficacy and Safety Study of MYL 1401H and European Sourced Neulasta½ in Stage II/III Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy.	Population
1032	2011-003832-30	Nektar T. . PharmNetBund: The BEACON Study (BrEAst Cancer Outcomes with NKTR-102): A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine.	Population
1033	2018-001420-19	Novartis Pharma AG. . PharmNetBund: A phase II, multicenter, randomized, two-arm study of capmatinib (INC280, an oral MET inhibitor) and spartalizumab (PDR001, a PD-1 inhibitor) combination therapy versus docetaxel in pretreated adult patients with EGFR wild-type, ALK rearrangement negative locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer.	Population
1034	2018-002480-26	Novartis Pharma AG. . PharmNetBund: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of canakinumab in combination with docetaxel versus placebo in combination with docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with PD-(L)1 inhibitors and platinum-based chemotherapy (CANOPY-2).	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1035	2013-000833-11	Novartis Pharma Services. . PharmNetBund: A Phase Ib/II study of docetaxel with or without buparlisib as second line therapy for patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer.	Population
1036	2012-005637-36	Novartis Pharma Services. . PharmNetBund: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib.	Population
1037	2008-002309-38	Novartis Pharma Services. . PharmNetBund: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study of ASA404 in combination with docetaxel in second-line treatment of patients with advanced or metastatic (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC).	Population
1038	2009-015407-47	Novartis Pharma Services. . PharmNetBund: A randomized, open-label, multi-center phase II study to compare AUY922 with docetaxel or irinotecan in adult patients with advanced gastric cancer, who have progressed after one line of chemotherapy.	Population
1039	2006-000562-36	Novartis Pharma Services. . PharmNetBund: ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study. A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their combination in patients with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer.	Population
1040	2010-024011-14	Novartis Pharma Services. . PharmNetBund: An open label two-stage study of orally administered BKM120 in patients with metastatic non-small cell lung cancer with activated PI3K pathway.	Population
1041	2012-002447-14	OncoGenex Technologies Inc.. . PharmNetBund: A Multinational, Randomized, Open-Label Phase III Study of Custirsen (TV-1011/OGX-011) In Combination With Docetaxel Versus Docetaxel As A Second-Line Treatment In Patients With Advanced or Metastatic (Stage IV) Non-Small Cell Lung Cancer.	Population
1042	2013-000287-29	Oncologia Medica SC. . PharmNetBund: EARLY PREDICTION OF EFFICACY OF ENDOCRINE THERAPY IN BREAST CANCER:PILOT STUDY AND VALIDATION WITH 18F FLUOROESTRADIOL (FES) PET/CT.	Population
1043	2015-003339-36	Ono Pharmaceutical Co. L. . PharmNetBund: A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs.	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1044	2013-003953-13	Peregrine Pharmaceuticals I. . PharmNetBund: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Baviximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Previously Treated Stage IIIb/IV Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer.	Population
1045	2009-012504-13	Pfizer Inc. . PharmNetBund: PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS.	Population
1046	2009-012595-27	Pfizer Inc.. . PharmNetBund: PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS.	Population
1047	2006-004693-27	Pfizer PG. . PharmNetBund: A RANDOMISED, PHASE 3 STUDY OF DOCETAXEL IN COMBINATION WITH SUNITINIB VERSUS DOCETAXEL IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032387-2-1-4C087E-20141020105429.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032387-2-1-4C087E-20141020105429.pdf</a>	Population
1048	2011-005081-38	PIERRE FABRE MEDI. . PharmNetBund: Phase III study of IV vinflunine in combination with methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck previously treated with platinum-based chemotherapy (study L00070 IN 309 F0).	Population
1049	2005-000438-19	Pierre FM. . PharmNetBund: Randomised phase II study of the combination of oral vinorelbine with capecitabine versus gemcitabine in combination with paclitaxel versus gemcitabine in combination with docetaxel as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4031633-2-0-5AFE14-20190607144603.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4031633-2-0-5AFE14-20190607144603.pdf</a>	Population
1050	2013-001142-34	Roche FH. . PharmNetBund: A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM FAILURE. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673108-3-0-55F895-20190805113000.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673108-3-0-55F895-20190805113000.pdf</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1051	2007-005182-35	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A Multicenter Phase III Randomized Trial of Adjuvant Therapy for Patients with HER2-Positive Node-Positive or High Risk Node-Negative Breast Cancer Comparing Chemotherapy Plus Trastuzumab with Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Bevacizumab. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-626_01-2-0-C2362A-20150416123843.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-626_01-2-0-C2362A-20150416123843.pdf</a>	Population
1052	2010-019752-50	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A multicenter, multinational phase II study to assess the clinical safety and feasibility of T-DM1 sequentially with anthracycline-based chemotherapy, as adjuvant or neoadjuvant therapy for patients with early stage HER2-positive breast cancer.	Population
1053	2014-000156-28	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A MULTICENTER, MULTINATIONAL, PHASE II STUDY TO EVALUATE PERTUZUMAB IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB AND STANDARD NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED, INFLAMMATORY, OR EARLY-STAGE BREAST CANCER PharmNetBund: Eine multizentrische, multinationale, Phase II-Studie zur Bewertung von Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und einer neoadjuvanten anthracyclin-haltigen Standard-Chemotherapie bei Patienten mit Her2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder Brustkrebs im Frühstadium.	Population
1054	2014-001458-40	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM SAFETY STUDY OF HERCEPTIN½ SC IN COMBINATION WITH PERJETA½ AND DOCETAXEL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED BREAST CANCER (METASTATIC OR LOCALLY RECURRENT).	Population
1055	2005-003220-19	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A multicentre, open-label, randomized, phase III study to evaluate the efficacy of Tarceva(TM) or comparator Alimta½ (pemetrexed) or Taxotere½ (docetaxel) in patients with histologically documented, advanced or recurrent (stage IIIB and not amenable for combined modality treatment) or metastatic (Stage IV) non-small cell lung cancer who have experienced disease progression during platinum-based chemotherapy. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4031090-2-0-801E82-20130801111526.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4031090-2-0-801E82-20130801111526.pdf</a>	Population
1056	2011-000509-29	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1424_01-2-0-5F789C-20160830094253.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1424_01-2-0-5F789C-20160830094253.pdf</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1057	2014-003231-19	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673108-1-0-2E92EA-20180228120622.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673108-1-0-2E92EA-20180228120622.pdf</a>	Population
1058	2013-003331-30	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH DOCETAXEL IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673108-1-0-9C9E86-20180220134845.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673108-1-0-9C9E86-20180220134845.pdf</a>	Population
1059	2014-003205-15	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH BEST SUPPORTIVE CARE FOLLOWING ADJUVANT CISPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB-III A NON-SMALL CELL LUNG CANCER.	Population
1060	2007-002997-72	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB + DOCETAXEL vs. PLACEBO + TRASTUZUMAB + DOCETAXEL IN PREVIOUSLY UNTREATED HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670028-1-0-7A0F4B-20150918093620.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2670028-1-0-7A0F4B-20150918093620.pdf</a>	Population
1061	2005-003862-40	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A randomised, double blind, placebo-controlled, multi-centre study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel compared with docetaxel plus placebo, as first line treatment for patients with HER2 negative metastatic and locally recurrent breast cancer. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-185_01-2-0-FC03A8-20141212093237.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-185_01-2-0-FC03A8-20141212093237.pdf</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1062	2009-017905-13	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1068_01-2-0-5A6E06-20170919091540.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1068_01-2-0-5A6E06-20170919091540.pdf</a>	Population
1063	2012-000660-22	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A randomized, multicenter, adaptive phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus taxane (docetaxel or paclitaxel) in patients with previously treated locally advanced or metastatic HER2-positive gastric cancer, including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1687_01-2-0-0AC343-20170427101043.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-1687_01-2-0-0AC343-20170427101043.pdf</a>	Population
1064	2012-004902-82	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III TRIAL COMPARING TRASTUZUMAB PLUS PERTUZUMAB PLUS A TAXANE FOLLOWING ANTHRACYCLINES VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB FOLLOWING ANTHRACYCLINES AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE HER2 POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER.	Population
1065	2012-004879-38	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, TWO-ARM, PHASE III NEOADJUVANT STUDY EVALUATING TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB COMPARED WITH CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB FOR PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2115_01-2-0-FB7295-20190528161801.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2115_01-2-0-FB7295-20190528161801.pdf</a>	Population
1066	2008-002819-40	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: A randomized, multicenter, Phase II study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. trastuzumab (Herceptin <sup>1/2</sup> ) and docetaxel (Taxotere <sup>1/2</sup> ) in patients with metastatic HER2-positive breast cancer who have not received prior chemotherapy for metastatic disease.	Population
1067	2010-021067-32	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored trastuzumab emtansine study.	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1068	2015-000634-29	Roche Ltd FH. . PharmNetBund: RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB.	Population
1069	2005-005464-92	sanofi-aventis group. . PharmNetBund: A randomized phase II study of docetaxel in combination with oxaliplatin with or without 5-FU or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer previously untreated with chemotherapy for advanced disease. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032224-2-1-40290E-20130311174339.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032224-2-1-40290E-20130311174339.pdf</a>	Population
1070	2006-006473-24	sanofi-aventis recherche & developpement. . PharmNetBund: A randomized, open-label, multi-center study of larotaxel at 90mg/m <sup>2</sup> or docetaxel every 3 weeks, alone or in combination with trastuzumab according to Her2neu status, administered after a combination regimen of anthracycline and cyclophosphamide as pre-operative therapy in patients with high risk localized breast cancer.	Population
1071	2007-000819-29	sanofi-aventis recherche & developpement. . PharmNetBund: A Multinational, Randomized, Double-Blind Study Comparing Aflibercept Versus Placebo in Patients Treated with Second-Line Docetaxel after Failure of One Platinum Based Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).	Population
1072	2007-001211-33	sanofi-aventis recherche & developpement. . PharmNetBund: International randomized study to evaluate the addition of docetaxel to the combination of cisplatin-5-fluorouracil (TCF) vs. cisplatin-5-fluorouracil (CF) in the induction treatment of nasopharyngeal carcinoma (NPC) in children and adolescents.	Population
1073	2008-006796-80	sanofi-aventis recherche & developpement. . PharmNetBund: The QUTIE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study Comparing Aflibercept Versus Placebo on the QTc interval in Cancer Patients treated with Docetaxel.	Population
1074	2007-002061-12	SBG. . PharmNetBund: A randomized phase III study Comparing biweekly and tailored epirubicin + cyclophosphamide followed by biweekly tailored docetaxel (dtEC -- dtT)(A-arm) versus three weekly epirubicin + cyclophosphamide, 5-fluorouracil followed by docetaxel (FEC -- T)(B-arm) in lymph node positive or high risk lymph node negative breast cancer patients- a continuation of the feasibility part of the SBG 2004-1 study.	Population
1075	2005-002832-93	StSdt.Krankenhaus Martha Maria Halle. . PharmNetBund: Phase I/II-Studie Kombinationschemotherapie mit Docetaxel und Pemetrexed in der 2nd line-Therapie bei Patienten mit NSCLC, Stadium IIIB und IV.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1076	2011-001084-42	Synta Pharmaceutical Corp.. . PharmNetBund: A Randomized, Phase IIb/III Study of Ganetespib (STA-9090) in Combination with Docetaxel versus Docetaxel alone in Subjects with Stage IIb or IV Non-Small Cell Lung Cancer.	Population
1077	2012-004349-34	Synta Pharmaceuticals Corporation. . PharmNetBund: A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA.	Population
1078	2008-003064-19	UniversitSt L. . PharmNetBund: Phase-IIb-Study to Evaluate the Effect of a Neoadjuvant Chemotherapy with Docetaxel, Epirubicine and Cyclophosphamide (TEC) in Patients with primary HER-2 neu Negative MammacarcinomaPharmNetBund: Phase-IIb-Studie zur Erfassung der EffektivitSt einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Docetaxel, Epirubicin und Cyclophosphamid (TEC) bei Patientinnen mit primSrem HER- 2 neu negativem Mammakarzinom.	Population
1079	2006-006091-38	UniversitSt L. . PharmNetBund: Randomisierte Phase II Screeningstudie zum Einsatz einer TP/TPF-Chemotherapie (Kurzinduktion) vor TP/TPF-Induktion, Radiotherapie mit und ohne Cetuximab in der PrimSrtherapie des nur durch Laryngektomie operablen Larynx- /HypopharynxkarzinomsEnglish translation:Randomised phase II screeningstudy to be used in a TP/TPF-chemotherapy (shortinduction) before TP/TPF-induction, radiotherapy with or without cetuximab in the primary therapy of the only by laryngectomy operable carcinoma of the larynx/ hypopharynx.Randomised phase II screeningstudie. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-420_016-2-0-9F4000-20160316102309.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-420_016-2-0-9F4000-20160316102309.pdf</a>	Population
1080	2007-002331-89	UniversitSt Magdeburg MF. . PharmNetBund: Randomisierte Phase II Studie zur Therapieoptimierung der Behandlung des hormonrefraktSren Prostatakarzinoms mit Docetaxel + Prednison versus Docetaxel + Prednison + low dose Cyclophosphamid. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4033138-2-0-B6E797-20140211132424.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4033138-2-0-B6E797-20140211132424.pdf</a>	Population
1081	2015-001683-20	UniversitStsklinikum F. . PharmNetBund: Perioperative Chemotherapy (FLOT Protocol) Compared To Neoadjuvant Chemoradiation (CROSS Protocol) in Patients With Adenocarcinoma of the Esophagus.	Population
1082	2008-001090-15	UniversitStsklinikum H. . PharmNetBund: Randomized, double-blind Phase II study of Docetaxel + Sorafenib (Nexavar½) versus Docetaxel + Placebo in First-Line treatment of patients with HER2-negative, metastatic breast cancer.	Population
1083	2009-011902-41	UniversitStsklinikum Jena F. . PharmNetBund: Split-dose TPF-Induction chemotherapy before Surgery of Oropharyngeal and cavity of the mouth Cancer.	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1084	2010-018993-20	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein CK. . PharmNetBund: Multicenter phase II study of panitumumab, docetaxel, 5-FU, leucovorin and oxaliplatin (P-FLOT) in patients with metastatic or locally advanced Kras wild type adenocarcinoma of the stomach or the gastroesophageal junction.	Population
1085	2010-024238-46	Universitätsklinikum U. . PharmNetBund: DETECT III - A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus Lapatinib in patients with initially HER2-negative metastatic breast cancer and HER2-positive circulating tumor cells.	Population
1086	2005-004236-40	Universitätsklinikum U. . PharmNetBund: Phase II study: Docetaxel plus Oxaliplatin as second-line therapy in patients with advanced metastatic pancreatic cancer.	Population
1087	2008-005453-38	Universitätsklinikum U. . PharmNetBund: Simultaneous Study of Docetaxel Based Anthracycline Free Adjuvant Treatment Evaluation, as well as Life Style Intervention Strategies SUCCESS C-Trial.	Population
1088	2014-002249-22	Universitätsklinikum Ulm AR. . PharmNetBund: DETECT V/CHEVENDO: A multicenter, randomized phase III study to compare chemo- versus endocrine therapy in combination with dual HER2-targeted therapy of Herceptin <sup>1/2</sup> (trastuzumab) and Perjeta <sup>1/2</sup> (pertuzumab) plus Kisqali <sup>1/2</sup> (ribociclib) in patients with HER2 positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer PharmNetBund: DETECT V/CHEVENDO: Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Chemo- versus einer endokrinen Behandlung in Kombination mit einer dualen HER2-gerichteten Herceptin <sup>1/2</sup> (Trastuzumab)/ Perjeta <sup>1/2</sup> (Pertuzumab)-Therapie plus Kisqali <sup>1/2</sup> (Ribociclib) bei Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs.	Population
1089	2009-014336-38	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-University Mainz. . PharmNetBund: A randomized, placebo-controlled phase II trial investigating SUNITINIB versus placebo in patients with chemorefractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower esophagus treated with chemotherapy FOLFIRI. <a href="https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4035616-2-0-E23F38-20141212102901.pdf">https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4035616-2-0-E23F38-20141212102901.pdf</a>	Population
1090	2008-006381-29	Universitätsmedizin M. . PharmNetBund: Neoadjuvant, sequential chemotherapy with docetaxel followed by Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamid every 3 weeks - genome wide expression analysis for identification of a predictive gene signature in patients with primary breast cancer.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1091	2004-001496-20	University College London U. . PharmNetBund: Breakthrough Breast Cancer & Cancer Research UK Genetic Breast Cancer Trial: A randomised phase II pilot trial of docetaxel compared to carboplatin for patients with metastatic genetic breast cancer.	Population
1092	2018-000383-28	University Hospital Essen. . PharmNetBund: Perioperative chemotherapy vs. immunotherapy vs. chemo-immunotherapy stratified by early response evaluation in patients with advanced gastric cancer (GC) and adenocarcinoma of the esophago-gastric junction (AEG)(IMAGINE)PharmNetBund: Perioperative Chemotherapie vs. Immuntherapie vs. Chemo-Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs und Adenokarzinom des ‚sophagogastralen ‚bergangs nach fr   hzeitiger Evaluation des Ansprechens.	Population
1093	2009-016489-10	University of Heidelberg. . PharmNetBund: Phase II study of induction chemotherapy with TPF followed by radioimmunotherapy with Cetuximab and intensity modulated radiotherapy (IMRT) in combination with a carbon ion boost for locally advanced tumors of the oro- , hypopharynx and larynxTPF-C-HIT-Study.	Population
1094	2005-004677-20	University of Heidelberg KMDSTO. . PharmNetBund: Randomised Phase II/III Study on Sectional Single Agent Gemcitabine and Docetaxel Versus Carboplatine / Gemcitabine Doublet Therapy, both combined Cetuximab in the Treatment of Advanced NSCLC (Stage IIIB/IV).	Population
1095	2008-001764-36	University of Turin DoC. . PharmNetBund: Phase III Multicenter Randomized Trial Comparing Adjuvant Pharmacogenomic-Driven Chemotherapy versus Standard Adjuvant Chemotherapy in Completely Resected Stage II-III A Non-Small Cell Lung Cancer.	Population
1096	2008-004263-19	Westdeutsche SG. . PharmNetBund: Randomized comparison of adjuvant Docetaxel / Cyclophosphamide with sequential adjuvant EC / Docetaxel chemotherapy in patients with HER2/neu negative early breast cancer -6 x TC vs. 4 x EC -> 4 x Doc.	Population

\* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.

**Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:**

*Clinical Trials.GOV: Last Update Posted*

*EU Clinical Trials Register: Start Date*

*International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on*

*PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]*

### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund ist in einem separaten Dokument als eigene Referenz zu finden (116).

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-212 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1.1.4). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-212 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TITAN

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Grundlegendes Ziel: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivation (A-ADT) versus Placebo in Kombination mit einer Androgendeprivation (P-ADT) bei Patienten mit einem metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (Metastatic Hormon-sensitive Prostate Cancer, mHSPC).</p> <p>Primäres Ziel: Zur Demonstration der Überlegenheit einer zusätzlichen Behandlung mit Apalutamid bei mHSPC-Patienten mit einer ADT in den Zielkriterien des radiographischen Progressionsfreien Überlebens (radiographic Progression-Free Survival, rPFS) und des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS).</p> <p>Sekundäre Ziele: Die Bewertung der klinisch relevanten Verbesserungen durch die zusätzliche Behandlung mit Apalutamid einschließlich Verzögerungen in der Schmerzprogression, des Opiatgebrauchs und skelettbezogener Ereignisse, sowie der Notwendigkeit einer zytostatischen Chemotherapie.</p> <p>Die Evaluation des Sicherheitsprofils der zusätzlichen Behandlung von mHSPC-Patienten mit Apalutamid.</p> <p>Die Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Apalutamid.</p> <p>Die Evaluation der Konzentration und Beurteilung des pharmakodynamischen (PD) Effekts von Leuprolid auf die Testosteronkonzentration, allein oder in Kombination mit Apalutamid.</p> <p>Die Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit durch die zusätzliche Behandlung mit Apalutamid in den Subgruppen Low-volume oder High-volume mHSPC.</p> <p>Weitere Ziele:</p>

		<p>Die Evaluation von explorativen Biomarkern als prädikative Marker für das Ansprechen und die Bildung von Resistenzen bei der Behandlung mit Apalutamid.</p> <p>Die Evaluation von patientenrelevanten Endpunkten wie prostatakarzinom-spezifischen Symptomen (Schmerz, Fatigue, Urinieren), Funktionen (physisch, emotional, sozial) und gesundheitsbezogener Lebensqualität.</p> <p>Die Evaluation von Verbesserungen bezüglich anderer klinisch relevanter Endpunkte, die mit einer zur ADT zusätzlichen Behandlung mit Apalutamid einhergehen.</p> <p>Die Erhebung von Daten bezüglich der Nutzung medizinischer Ressourcen (medical resource utilization, MRU) für die zukünftige Verwendung in ökonomischen Modellen.</p> <p>Hypothese: Apalutamid in Kombination mit ADT verbessert in Patienten mit mHSPC das rPFS und/oder OS gegenüber ADT allein und weist ein annehmbares Sicherheitsprofil auf.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	<p>Studiendesign: Multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte (1:1), Placebo-kontrollierte Phase III-Studie</p> <p>Studienphasen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Screening-Phase bis zu 28 Tage vor Randomisierung Die Screening-Phase bis zu 28 Tage vor der Randomisierung umfasst die Bestimmung der definierten Einschlusskriterien sowie die Durchführung von Baseline Erhebungen.</li> <li>2. Doppel-blinde Behandlungsphase Beobachtung bis zur Progression der Krankheit, einer nicht akzeptablen, behandlungsbedingten Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor im Anschluss.</li> <li>3. Nachbeobachtungs-Termin Nachbeobachtungsbesuch aller Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Abbruch der Behandlungsphase.</li> <li>4. Follow-Up Phase Nachbeobachtungsphase aller Patienten bis zum Tod oder Loss-to-Follow-Up, dem Widerruf seiner Einverständniserklärung oder bis der Sponsor die Studie beendet.</li> </ol> <p>Bei positivem Ergebnis der interim- oder finalen Analyse: Übergang in eine Open-label Extension Phase (OLE) möglich, in der die Patienten für bis zu 3 Jahre weiter aktiv Apalutamid erhalten können.</p>
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	<p>Studiendesign: Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1 (Apalutamid mit ADT versus Placebo mit ADT)</p>

	inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (08.04.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Zielpopulation wurde im Titel und im Protokolltext verändert, um neben Low-Volume mHSPC auch High-Volume mHSPC mit einzuschließen und die Anforderung für den histologischen Beweis des Prostata-Adenokarzinoms von einer metastasierten Läsion, die mehr als 5 Jahre vor der Randomisierung bestimmt worden waren, entfernt. Die Definition der High-Volume Patienten basiert auf einer Adaption aus der CHAARTED Studie. Die Patienten müssen entweder viszerale Metastasen und mindestens eine Knochenläsion haben oder mindestens vier Knochenläsionen, von denen mindestens eine außerhalb der Wirbelsäule oder des Beckens lokalisiert ist. Low-Volume mHSPC wird definiert als Präsenz von Knochenläsionen, die nicht den Kriterien der High-Volume mHSPC entsprechen.</li> <li>– Die statistischen Annahmen wurden bezüglich des OS und der Analysezeitpunkte aufgrund des Einschließens der high-volume mHSPC Patienten in die Zielpopulation modifiziert.</li> <li>– Zur differenzierten Darstellung von Low-Volume und High-Volume mHSPC Patienten wurde eine Subgruppenanalyse ergänzt.</li> <li>– Für die Subgruppenanalyse wurde die Definition von Low-Volume und High-Volume mHSPC festgelegt.</li> <li>– Es erfolgte eine Ergänzung von Daten zu High-Volume mHSCP und eine Entfernung detaillierter Daten zu Low-Volume mHSPC. Die Daten aus den CHAARTED und STAMPEDE Studien wurden dementsprechend modifiziert, um die veränderte Zielpopulation abzubilden; entsprechende Anpassung der Referenzen.</li> <li>– Anpassung von Einschlusskriterium Nr. 2.1: Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata wird durch Prüfarzt bestätigt, um zu berücksichtigen, dass der histologische Nachweis nicht der Therapiestandard für diese Zielpopulation ist.</li> <li>– Anpassung von Einschlusskriterium Nr. 3.1: auch Patienten mit einer einzigen Knochenläsion werden eingeschlossen, wenn die Metastasierung in die Knochen durch eine Computer-Tomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) bestätigt wurde.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anpassung von Einschlusskriterium Nr. 4.1: Einschluss von Patienten mit Stadium 0 oder 1 im Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS), um zu berücksichtigen, dass durch den Einschluss der Patienten mit High-Volume mHSPC, Patienten mit Stadium 2 nicht länger geeignet sind.</li> <li>– Anpassung von Ausschlusskriterium Nr. 4.1: High-Volume mHSPC Patienten werden nicht länger ausgeschlossen, dafür werden Patienten mit ausschließlich viszerale Metastasen ausgeschlossen.</li> </ul> <p>Amendment 2 (02.02.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ergänzung der erlaubten Dosierungen und Darreichungsformen von Leuprolid.</li> <li>– Ergänzung der Anleitung zum Vorgehen bei Hautausschlag bedingt durch die Einnahme des Arzneimittels.</li> <li>– Anpassung der Beschreibung der Co-primären Endpunkte, um klarzustellen, dass die Subgruppenanalyse gemäß Volumen der Krankheit für beide Endpunkte (rPFS und OS) durchgeführt wird. Eine weitere Ergänzung wurde eingefügt, um klarzustellen, dass die Zeitpunkte der interim-Analyse für das OS und die finale-Analyse für das rPFS möglicherweise nicht übereinstimmen, sollte die Anzahl der Todesfälle in der interim-Analyse für das OS eine verlängerte Verzögerung in der Analyse des rPFS erfordern.</li> </ul> <p>Amendment 3 (22.02.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Open-Label Erweiterungsphase wurde überarbeitet, um Informationen und Details für den Cross-Over zum Open-Label Apalutamid nach der Entblindung der Studie zu enthalten, wie z.B. Details zur Cross-over-Eignungsphase, zum Zeitplan der von den Patienten berichteten Ergebnisse und zur Sammlung von Biomarkern, Informationen zur Sammlung zusätzlicher Endpunkte, zum Zeitplan der Serumchemie und zur hämatologischen Probenahme.</li> <li>– Die Interims-Analyse wurde aufgrund externer Daten über die Studienpopulation überarbeitet, sodass sie bei etwa 60% der Ereignisse (zuvor 50%) durchgeführt wird.</li> </ul> <p>Amendment 4 (05.09.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die zwei für diese Studie geplanten Interims-Analysen wurden dahingehend geändert, dass etwa 50% (zuvor 60%) und 70%</li> </ul>
--	--	--

		<p>(zuvor 75%) der Gesamtzahl der erforderlichen (410) OS-Ereignisse beobachtet werden, basierend auf einer geringeren Anzahl von OS-Ereignissen und auf aktuellen Daten aus einer klinischen Phase-3-Apalutamid-Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Auf der Grundlage der neuesten verfügbaren Informationen über die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelinteraktionen mit Apalutamid wurden Aktualisierungen der eingeschränkten Begleitmedikation vorgenommen.</li> <li>–</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche Patienten <math>\geq</math> 18 Jahre.</li> <li>2. Durch den Prüfarzt bestätigte Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata.</li> <li>3. Metastasierung belegt durch <math>\geq</math> 1 Knochenläsion im Technetium-99m (<math>^{99m}\text{Tc}</math>) Knochen-Scan. Patienten mit einer einzigen Knochenläsion und einer Bestätigung dieser durch ein CT/MRT.</li> <li>4. ECOG PS Stadium von 0 oder 1.</li> <li>5. ADT muss <math>\geq</math> 14 Tage vor der Randomisierung begonnen haben. Patienten, die <math>\leq</math> 28 Tage vor der Randomisierung einen GnRH-Agonisten eingenommen haben, müssen <math>\geq</math> 14 Tage vor der Randomisierung ein Anti-Androgen der 1. Generation einnehmen. Die Einnahme des Anti-Androgens muss vor der Randomisierung beendet werden.</li> <li>6. Patienten, die mit Docetaxel vorbehandelt sind, müssen die folgenden Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. sie dürfen maximal 6 Zyklen Docetaxel-Therapie erhalten haben.</li> <li>b. sie dürfen die letzte Dosis Docetaxel <math>\leq</math> 2 Monate vor der Randomisierung erhalten haben.</li> <li>c. vor der Randomisierung muss die Aufrechterhaltung eines Ansprechens auf Docetaxel, welche in einem stabilen Krankheitsbild oder einer Besserung resultiert, gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt anhand von bildgebenden Verfahren und PSA festgestellt werden.</li> </ol> </li> <li>7. Patienten müssen in der Lage sein, Tabletten zu schlucken.</li> <li>8. Stimmt der protokolldefinierten Verwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung, sowie dem Unterlassen der Spende der Spermien während der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis zu.</li> <li>9. Schriftliche Gabe einer Einverständniserklärung aus der hervorgeht, dass der Patient Zweck und Verfahren der Studie versteht und bereit ist daran teilzunehmen.</li> <li>10. Weitere erlaubte Vorbehandlungen des mHSPC: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. maximal einmalige Bestrahlung/chirurgische Intervention; Bestrahlung zur Behandlung von metastatischen Läsionen muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein.</li> <li>b. <math>\leq</math> 6 Monate ADT vor der Randomisierung.</li> </ol> </li> <li>11. Erlaubte Vorbehandlung des lokalen Prostatakrebs (alle Behandlungen müssen <math>\geq</math> 1 Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen sein) <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <math>\leq</math> 3 Jahre ADT insgesamt.</li> </ol> </li> </ol>



		<p>b. alle anderen Formen der Vorbehandlung einschließlich Bestrahlung, Prostatektomie, Lymphknoten Präparation und systemische Therapien.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pathologischer Befund, der auf ein kleinzelliges, duktales oder neuroendokrines Prostatakarzinom hindeutet.</li> <li>2. Bekannte Metastasen im Gehirn.</li> <li>3. Metastasen ausschließlich in den Lymphknoten.</li> <li>4. Ausschließlich viszerale Metastasen (z.B. Leber oder Lunge).</li> <li>5. Anderer primäre Malignität (Ausnahme: angemessen behandelte Hautkrebs (Basal- oder Plattenepithelkarzinom), oberflächlicher Blasenkrebs, jeder andere örtliche, momentan in kompletter Remission befindlicher Krebs) <math>\leq 5</math> Jahre vor der Randomisierung.</li> <li>6. Klinische Laborwerte in der Screening Phase:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hämoglobin <math>&lt; 9,0</math> g/dL</li> <li>b. Neutrophile <math>&lt; 1,5 \times 10^9/L</math></li> <li>c. Thrombozyten <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math></li> <li>d. Bilirubin insgesamt <math>&gt; 1,5</math> x über dem normalen Grenzwert des Normbereiches (Upper Limit of Normal, ULN) [Anmerkung: Patienten mit dem Gilberts Syndrom können bei einem gesamt Bilirubin <math>&gt; 1,5</math> x ULN und einem direkten Bilirubin <math>&lt; 1,5</math> x ULN trotz Überschreitung geeignet sein]</li> <li>e. Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) <math>&gt; 2,5</math> x ULN</li> <li>f. Serumkreatinin <math>&gt; 2,0</math> x ULN</li> <li>g. Serum-Albumin <math>&lt; 3,0</math> g/dL</li> </ol> </li> <li>7. Vorbehandlung mit anderen Anti-Androgenen (z.B. Enzalutamid) der nächsten Generation, <math>17\alpha</math>-hydroxy/17,20-Lyase (CYP17) Inhibitoren (z.B. Abirateroneacetate), Immuntherapie (z.B. Sipuleucel-T), radiopharmazeutischen Wirkstoffen oder anderen Behandlungen des Prostatakrebs außer denen die in den Einschlusskriterien aufgelistet sind.</li> <li>8. Beginn einer Therapie mit Bisphosphonat oder Denosumab zur Behandlung der Metastasen in den Knochen <math>\leq 28</math> Tage vor der Randomisierung.</li> <li>9. Medikationen, die dafür bekannt sind, die Anfallsschwelle zu senken müssen <math>\geq 28</math> Tage vor der Randomisierung abgesetzt oder substituiert werden.</li> <li>10. Einsatz anderer investigativer therapeutischer Wirkstoffe, Blutprodukt-Unterstützung, Wachstumsfaktor-Unterstützung oder invasiver chirurgischer Prozeduren (ausgenommen chirurgischer Kastration) <math>\leq 28</math> Tage vor der Randomisierung oder aktuelle Teilnahme an anderen investigativen Studien.</li> <li>11. Aktuelle oder vorherige Therapie mit anti-epileptischer Medikation zur Behandlung von Anfällen. Vorgeschichte von Anfällen oder Veranlagung/ Zustand, welche eine Prädisposition für ischämische Herzkrankheiten darstellen könnten (einschließlich, aber nicht begrenzt auf vorangegangene zerebrovaskuläre Unfälle, vorübergehende ischämische Attacke, oder Bewusstseinsverlust innerhalb eines Jahres vor der Randomisierung; arteriovenöse Fehlbildung des Gehirns, intrakranielle Massen wie Schwannoma oder Meningioma, die Ödeme oder Masseneffekte verursachen).</li> </ol>
--	--	--

		<p>12. Aktueller Nachweis für eines der Folgenden:</p> <p>a. schwere/instabile Angina, Herzinfarkt, symptomatische Herzinsuffizienz, unkontrollierter Bluthochdruck, klinisch signifikante arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse oder klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie <math>\leq 6</math> Monate vor der Randomisierung.</p> <p>b. Gastrointestinale Störungen, welche die Absorption beeinflussen.</p> <p>c. Aktive Infektionen, die einer systematischen Therapie bedürfen, wie der Humane Immundefizienz-Virus (HIV).</p> <p>d. Aktive oder symptomatisch virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankung; Aszites oder Blutungsstörungen in Folge einer Leberfunktionsstörung.</p> <p>13. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Intoleranzen gegen Apalutamid oder einen seiner Hilfsstoffe.</p> <p>14. Jeglicher andere Zustand, der aus Sicht des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten zur Studienteilnahme beeinträchtigen könnte.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale Studie, durchgeführt in 230 Studienzentren in 22 Ländern (Europa, Asien, Nordamerika, Lateinamerika, Australien und Israel: Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Tschechien, China, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Japan, Korea, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Türkei, Ukraine, England, USA)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Prüfintervention</b></p> <p>Apalutamid 240 mg – Tabletten (4 x 60 mg/Tag) oral 1x täglich, mit oder ohne Nahrung</p> <p>Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) -Agonisten oder – Antagonisten oder chirurgische Kastration gemäß Verschreibungsinformation</p> <p><b>Vergleichsintervention</b></p> <p>Placebo – Tabletten (4 x 0 mg/Tag) oral 1x täglich, mit oder ohne Nahrung</p> <p>Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) -Agonisten oder – Antagonisten oder chirurgische Kastration gemäß Verschreibungsinformation</p> <p>Ein Behandlungszyklus bestand aus 28 Kalendertagen. Die Gesamtdauer der Behandlungsphase ist variabel und wird beendet durch das Auftreten einer Progression oder die Entwicklung einer unzumutbaren Toxizität. Im Anschluss an die Behandlungsphase folgt eine Langzeit-Beobachtungsphase bis zum Tod des Patienten, zum Loss to Follow-Up, zum Widerruf der Einverständniserklärung oder zum Studienende.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	<p><b>Co-primäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben (radiographic Progression-Free Survival, rPFS)</u> definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer radiographischen Progression nach Studiendefinition und Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) oder bis zum Tod aus jeglichem Grund.</li> </ul>

<p>Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</u> definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Zeit bis zur Schmerzprogression</u> Die Zeit bis zur Schmerzprogression ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer Schmerzprogression nach Studiendefinition.</li> <li>– <u>Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis</u> Die Zeit bis zu einem skelettbezogenen Ereignis (Skeletal-related Event, SRE) ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung eines SRE.</li> <li>– <u>Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch</u> Die Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Tag des als chronisch erklärten Opiatgebrauchs.</li> <li>– <u>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</u> Die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Tag der Initiierung der zytotoxischen Chemotherapie.</li> </ul> <p><b>Andere Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression</u> Die Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer symptomatischen lokalen Progression wie eine Harnröhrenobstruktion oder eine Blasenauflassobstruktion.</li> <li>– <u>Zeit bis zur Progression des prostata-spezifischen Antigens (PSA)</u> Die Zeit bis zur PSA-Progression ist definiert als Zeit von der Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien gemäß Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2).</li> <li>– <u>Erforschung von Markern</u> Für das Ansprechen auf Apalutamid, genetischer Anomalien der Androgen Rezeptoren und anderer Marker die im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Apalutamid stehen.</li> <li>– <u>Prostatakarzinom-spezifisches Überleben</u> Prostatakarzinom-spezifisches Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum, auf das Prostatakarzinom zurückgeführten, Tod.</li> <li>– <u>Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)</u> PSF 2 ist definiert als der Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression (klinisch oder radiographisch) unter der ersten nachfolgenden Therapie oder bis zum Tod</li> <li>– <u>Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS-Grades</u> Die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS-Grades ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung des ECOG PS-Grades um mindestens einen Punkt.</li> </ul>
---	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>Verschlechterung auf den patientenberichteten Subskalen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktionsfähigkeitsfragebogen (FACT-P)</li> <li>• Gesundheitszustand (EQ-5D-5L)</li> <li>• Visuelle Analogskala (VAS)</li> <li>• Schmerzfragebogen (BPI-SF)</li> <li>• Aktivitätseinschränkungsfragebogen (BFI)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– CT/MRT und <sup>99m</sup>Tc Knochenscan in Zyklus 3 und 5, danach in jedem 4. Zyklus</li> <li>– Erhebung der patientenberichteten Zielkriterien in jedem Zyklus</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das Gesamtsignifikanzniveau der Studie liegt bei 0,05, verteilt auf die Co-primären Zielkriterien (0,045 für OS-Ereignisse und 0,005 für die rPFS-Ereignisse).</p> <p>Es wird angenommen, dass die Ereignisse für das Zielkriterium rPFS einer exponentiellen Verteilung mit einer konstanten Hazard Ratio (HR) folgen. Es wird geschätzt, dass annähernd 368 Ereignisse zum Zielkriterium rPFS benötigt werden, um mit einer Power von 85% und einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,005 ein HR von 0,67 (medianes rPFS 20 Monaten für den Placebo-Kontrollarm versus 30 Monate für den Apalutamid Interventionsarm) zu detektieren.</p> <p>Das Studiendesign unterliegt einer 80%-igen Power um für das Zielkriterium OS, bei einem geschätzten medianen OS von 44 Monaten für den Placebo-Kontrollarm, eine HR von 0,75 erfassen zu können. Es werden 410 Todesfälle benötigt um bei einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,045, einer Rekrutierungsdauer von 30 Monaten und einer Patientenzahl von 1000 die geschätzte HR zu detektieren. Die benötigten 410 Ereignisse (Todesfälle) werden in einer Gesamtstudiendauer von annähernd 54 Monaten erreicht.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalysen</b></p> <p>Für das Zielkriterium rPFS ist keine Interimsanalyse geplant.</p> <p>Für das Zielkriterium OS sind 2 Interimsanalysen geplant, Eine nach ungefähr 50% (~206 Todesfälle) und die Zweite nach ungefähr 75% (~308 Todesfälle) der insgesamt für die finale Analyse benötigten 410 Todesfälle. Die 1. Interimsanalyse zum OS kann zeitgleich mit der finalen Analyse zum rPFS erfolgen, allerdings richten sich die Analysezeitpunkte nach der Anzahl der benötigten Ereignisse, sodass sie möglicherweise zeitlich nicht übereinstimmen können.</p> <p><b>Vorzeitiger Studienabbruch</b></p> <p>Der Sponsor behält sich das Recht vor, die Studie jederzeit nach seinem Ermessen zu beenden bzw. bestimmte Studienzentren zu schließen. Der Prüfarzt darf ein Studienzentrum jederzeit schließen, wenn ein</p>

		<p>angemessener Grund dafür vorliegt. Zu den Gründen eines vorzeitigen Schließens eines Studienzentrums gehören u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- das Vorgehen es Prüfarztes entspricht nicht dem Protokoll, den Vorschriften des IEC/IRB (Independent Ethics Committee/Institutional Review Board) oder der lokalen Behörde, der durch den Sponsor definierten Vorgehensweise oder den Good clinical practise (GCP)-Richtlinien</li> <li>- unzureichende Rekrutierungszahlen</li> <li>- die weitere Entwicklung der Studienmedikation wird eingestellt</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Methode zur Generierung einer zufälligen Verteilung erfolgte durch ein zentrales Interactive Web Response-System (IWRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte als permutierte Blockrandomisierung in einer 1:1 Ratio auf den Interventions- und Placebo-Kontrollarm.</p> <p>Die Stratifizierung erfolgte anhand folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gleason Score bei Diagnose (<math>\leq 7</math> versus <math>&gt;7</math>)</li> <li>– Region (Nordamerika und Europa versus andere Länder)</li> <li>– Vorbehandlung mit Docetaxel (Ja versus Nein)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das IWRS ordnet jedem Studienteilnehmer eine einmalige Identifikationsnummer zu, die die Einteilung in Interventions- bzw. Kontrollarm bestimmt und die entsprechende Studienmedikation zuordnet. Dem Prüfarzt werden die Randomisierungs-Codes nicht zur Verfügung gestellt. Sie verbleiben im IWRS, können jedoch im Notfall für einen individuellen Patienten vom Prüfarzt persönlich angefordert werden.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Einschluss der Patienten durch Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Feststellung der Eignung durch den Prüfarzt im jeweiligen Studienzentrum, findet die Randomisierung für alle Studienzentrum über ein zentrales IWRS statt. Eine permutierte Block-Randomisierung wird angewendet. Bei der Randomisierung teilt das IWRS jedem Patienten eine spezifische Patientenidentifikationsnummer zu.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten	a) verblindet

	und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>b) verblindet c) verblindet</p> <p>Patienten und Prüfarzte/Prüfpersonal sind in Bezug auf den Behandlungs- und Kontrollarm verblindet. Die Randomisierung wurde mit einem IWRS vorgenommen und anhand der in Abschnitt 8b aufgeführten Kriterien stratifiziert. Die Randomisierungsdaten werden innerhalb des IWRS verwaltet.</p> <p>Im Normalfall wird die Verblindung aufrechterhalten, bis die Studie beendet und der Database-Lock erfolgt ist. Sollte eine Entblindung im Rahmen einer Interimsanalyse notwendig sein, kann der Randomisierungscode denjenigen, die an der Interimsanalyse beteiligt sind, offengelegt werden. Eine Entblindung durch den Prüfarzt kann im Einzelfall aus Sicherheitsgründen (z.B. schwere unerwünschte Ereignisse, medizinische Notfälle) oder nach dem Ausscheiden des Patienten aus der Behandlungsphase aufgrund von Krankheitsprogression erfolgen. Diese sollte vorab immer mit dem Sponsor abgesprochen sein.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysierte Population</b></p> <p>Die <u>ITT-Population</u> beinhaltet alle der Studie zugeordneten, randomisierten Patienten, klassifiziert nach der geplanten Behandlung (Interventions- oder Placebo-Kontrollgruppe), unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese wird zur Analyse aller Endpunkte und Patientencharakteristika herangezogen.</p> <p>Die <u>Sicherheitspopulation</u> beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben. Diese wird primär für die Analyse der Sicherheit sowie Compliance und Administration herangezogen.</p> <p>Die <u>Population der patientenberichteten Zielkriterien (Patient-reported Outcome Population, PRO)</u> beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens den Referenzfragebogen von BPI-SF, BFI, FACT-P oder EQ-5D-5F ausgefüllt haben.</p> <p>Die <u>Biomarker-Population</u> beinhaltet alle Patienten, die mindestens ein Biomarker-Sample gesammelt haben.</p> <p><b>Statistische Methoden</b></p> <p>Für alle stetigen Variablen werden Patientenzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimal- und Maximalwert angegeben. Für alle diskreten Variablen werden n und Prozente angegeben.</p> <p>Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte werden die Daten der ITT-Population verwendet.</p> <p>Zeit-bis-zum Ereignis Variablen werden mittels der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst und graphisch dargestellt, wenn passend. Der median Ereignis Zeitpunkt und das zweiseitige 95% Konfidenzintervall</p>

		<p>(CI) wird für jede Behandlungsgruppe angegeben. HR und sein 95% CI wird mithilfe des Cox-Modells geschätzt.</p> <p>Die Überprüfung der Zeit-bis-zum-Ereignis Variablen basiert auf einem stratifizierten Log-Rank Test.</p> <p>Eine multivariate Cox-Regression wird als unterstützende Analyse für die Zielkriterien rPFS und OS durchgeführt.</p> <p>Zielkriterien mit binärem Ergebnis werden unter Verwendung deskriptiver Statistik (Anzahl und Prozent) je Behandlungsgruppe zusammengefasst. Das relative Risiko (RR) wird zusammen mit dem entsprechenden 95% CI berichtet.</p> <p>Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wird mittels Chi-Quadrat-Test oder bei kleinen Werten mittels dem exakten Fisher-Test durchgeführt.</p> <p>Für das Zielkriterium rPFS werden Forest-Plots für die Subgruppen angegeben.</p> <p>Die Überprüfung der sekundären Zielkriterien erfolgt mittels Hochberg Test.</p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte wird die Entwicklung über die Zeit mittels deskriptiver Statistik dargestellt (Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert).</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Univariate Analysen für die beiden Co-primären Zielkriterien rPFS und OS werden für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG Performance Status (0; 1)</li> <li>- Region (EU und NA; andere Länder)</li> <li>- Baseline-Knochenmetastasen (ja; nein)</li> <li>- Gleason Score bei Diagnose (<math>\leq 7</math>; <math>&gt; 7</math>)</li> <li>- Vorbehandlung mit Docetaxel (ja; nein)</li> <li>- Alter (<math>&lt; 65</math>; <math>\geq 65</math>; <math>\geq 75</math>)</li> <li>- Baseline-PSA-Wert höher als Median (ja; nein)</li> <li>- Baseline-LDH-Wert höher als Obergrenze (ja; nein)</li> <li>- Baseline-ALP-Wert höher als Obergrenze (ja; nein)</li> <li>- lokalisierte Therapie (ja; nein)</li> <li>- Anzahl der Knochenmetastasen (<math>\leq 10</math>, <math>&gt; 10</math>)</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Ein nicht-stratifizierter Log-Rank Test wird zur Sensitivitätsanalyse bei den Zeit-bis-zum-Ereignis-Variablen durchgeführt.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	<p>a) Geplant war eine Fallzahl von ungefähr 1000 Patienten. 1052 Patienten wurden bis zum Ende der Rekrutierung eingeschlossen und randomisiert.</p> <p>b) 525 Patienten erhielten Apalutamid + ADT</p>

	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	527 Patienten erhielten Placebo + ADT  c) 525 in der Apalutamid Gruppe 527 in der Placebo Gruppe
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt: 45 Patienten: Rücknahme der Einverständniserklärung Wurden bezüglich des Überlebens und der sekundären Endpunkte nachverfolgt, so dass ihre Daten nicht fehlen.  39 Patienten: Entweder Lost-to-Follow-Up oder Rückzug aus allen weiteren Datenerhebungen
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 15. Dezember 2015 und dem 25. Juli 2017 wurden die Patienten zufällig auf einen der beiden Studienarme zugeteilt (Apalutamid oder Placebo).  Das Cutoff-Datum für die erste präspezifizierte Interimsanalyse war der 23- November 2018.  Die mittlere Follow-Up Zeit betrug am Cutoff-Datum 22,7 Monate.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet. Das geschätzte Datum für den Abschluss der Studie ist der 13. Juli 2022.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



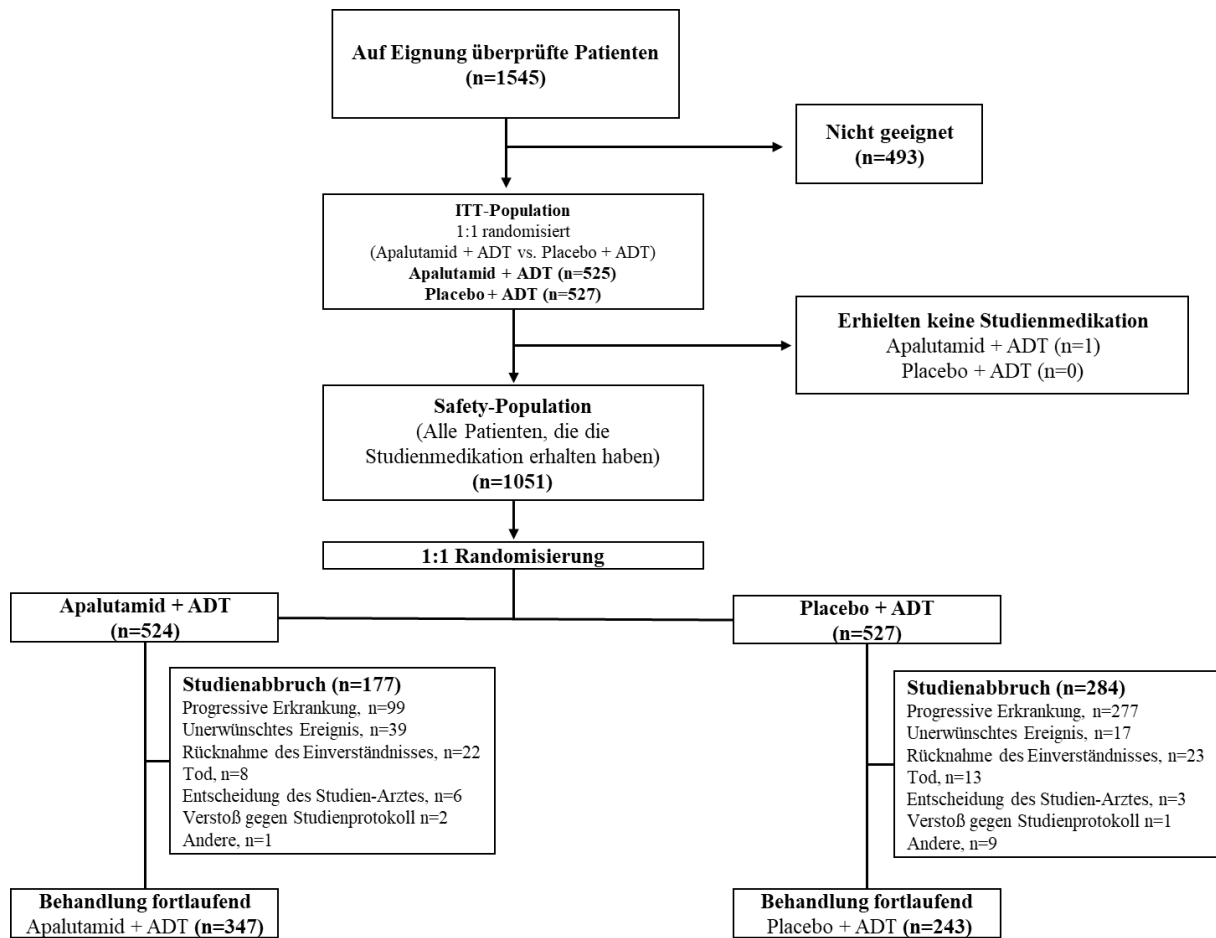


Abbildung 285: Flow-Chart der Studie TITAN

Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AFFIRM, NCT00974311, Scher et al. 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit von Enzalutamid bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach einer Chemotherapie <b>Hypothese:</b> k. A.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> doppelblind <b>Studienhorizont:</b> ca. 2,5 Jahre <b>Design:</b> randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Einführung der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS) bei 520 Ereignissen (Amendment 4, Begründung: k. A.)
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder kleinzellige Merkmale</li> <li>• Kontinuierliche Androgendeprivationstherapie (ADT) mit einem <i>Gonadotropin-Releasing-Hormon</i> (GnRH)-Analog oder einer Orchiektomie (d.h. chirurgische oder medizinische Kastration)</li> <li>• Bei Patienten ohne Orchiektomie muss ein Plan zur Aufrechterhaltung einer wirksamen GnRH-Analog Therapie für die Dauer der Studie vorliegen</li> <li>• Serumtestosteronspiegel &lt; 1,7 nmol/l (50 ng/dl) beim Screening</li> <li>• Patienten, die eine Bisphosphonat-Therapie erhalten, müssen seit mindestens 4 Wochen mit einer gleichbleibenden Dosis behandelt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>worben sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressive Erkrankung durch prostataspezifisches Antigen (PSA) oder Bildgebung nach Docetaxel-basierter Chemotherapie im Rahmen einer medizinischen oder chirurgischen Kastration. Krankheitsprogression bei Studienbeginn wird durch eines oder mehrere der folgenden drei Kriterien definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PSA-Progression definiert durch mindestens drei ansteigende PSA-Spiegel mit einem Intervall von <math>\geq 1</math> Woche zwischen jeder Bestimmung. Der PSA-Spiegel beim Screening sollte <math>\geq 2 \mu\text{g/l}</math> (<math>2 \text{ ng/ml}</math>) sein</li> <li>○ Progression der Weichgewebeerkrankung gemäß der <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST) Kriterien, Version 1.1</li> <li>○ Progression der Knochenkrankheit, definiert durch zwei oder mehr neue Knochenläsionen beim Knochenscan</li> </ul> </li> <li>• Nicht mehr als zwei vorangegangene Chemotherapien mit mindestens einer Docetaxel-haltigen Therapie</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG PS) von 0 – 2</li> <li>• Geschätzte Lebenserwartung von <math>\geq 6</math> Monaten</li> <li>• Fähig das Studienmedikament zu schlucken und die Studienanforderungen zu erfüllen</li> <li>• Bereit und in der Lage, eine Einverständniserklärung abzugeben</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere gleichzeitige Krankheit, Infektion oder Komorbidität, die den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes für die Aufnahme ungeeignet machen würden</li> <li>• Metastasen im Gehirn oder aktive Epiduralerkrankung (Hinweis: Patienten mit behandelter Epiduralerkrankung können eingeschlossen werden)</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl <math>&lt; 1.500/\mu\text{l}</math>, Thrombozytenzahl <math>&lt; 100.000/\mu\text{l}</math> und Hämoglobin <math>&lt; 5,6 \text{ mmol/l}</math> (<math>9 \text{ g/dl}</math>) beim</li> </ul>

		<p>Screening (Hinweis: Patienten haben innerhalb von 7 Tagen nach dem Screening keine Wachstumsfaktoren oder Bluttransfusionen erhalten)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtbilirubin, Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) &gt; 2-fachen Obergrenze des Normalwerts beim Screening</li> <li>• Kreatinin &gt; 177 µmol/l (2 mg/dl) beim Screening</li> <li>• Albumin &lt; 30 g/l (3,0 g/dl) beim Screening</li> <li>• Anamnese eines anderen Malignoms in den letzten 5 Jahren außer kurativ behandeltem nicht-melanomatöser Hautkrebs</li> <li>• Behandlung mit Androgenrezeptorantagonisten (Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid), 5-<math>\alpha</math>-Reduktasehemmern (Finasterid, Dutasterid), Östrogenen oder Chemotherapie innerhalb von 4 Wochen nach der Studienaufnahme (Tag 1) oder geplanter Therapiebeginn mit einer dieser Behandlungen während der Studie</li> <li>• Behandlung mit therapeutischen Immunisierungen gegen Prostatakrebs (z. B. PROVENGE®) oder geplanter Therapiebeginn mit einer dieser Behandlungen während der Studie</li> <li>• Verwendung von pflanzlichen Produkten (z. B. Sägepalme), die den PSA-Spiegel senken können, oder systemische Kortikosteroide, wenn die Konzentration 10 mg Prednison/Prednisolon pro Tag übersteigt innerhalb von 4 Wochen nach Studienbeginn (Tag 1) oder bei geplantem Therapiebeginn mit einer dieser Behandlung während der Studie</li> <li>• Vorgegangene Progression des Prostatakarzinoms unter Ketoconazol oder geplanter Therapiebeginn einer Ketoconazol-Behandlung während der Studie</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb von 3 Wochen (bei einzelne Fraktionen der Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen) und Radionuklidtherapie innerhalb von 8 Wochen nach der Studienaufnahme (Tag 1)</li> <li>• Geplante palliative Eingriffe zur Linderung von Knochenschmerzen, wie</li> </ul>
--	--	---

		<p>Strahlentherapie oder Operationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strukturell instabile Knochenläsionen, die auf eine bevorstehende Fraktur hindeuten</li> <li>• Anamnese eines Anfalls, einschließlich eines Fieberanfalls, des Bewusstseinsverlusts oder einer vorübergehenden Durchblutungsstörung innerhalb von 12 Monaten nach der Studienaufnahme (Tag 1) oder eines Zustands, der den Anfall möglicherweise bewirkt (z. B. vorangegangener Schlaganfall, arteriovenöse Fehlbildung des Gehirns, Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstlosigkeit, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert)</li> <li>• Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten</li> <li>○ Unkontrollierte Angina innerhalb von 3 Monaten</li> <li>○ Herzinsuffizienz der <i>New York Heart Association</i> (NYHA)-Klasse III oder IV oder vorangegangene Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV in der Vergangenheit, sofern nicht ein Echokardiogramm zum Screening oder ein <i>multi-gated acquisition</i> (MUGA) Scan innerhalb von 3 Monaten eine linksventrikuläre Auswurfraction von <math>\geq 45\%</math> zeigt</li> <li>○ diagnostiziertes oder vermutetes angeborenes <i>Long-QT-Syndrom</i></li> <li>○ Vorangegangene klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie (z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, <i>Torsades de Pointes</i>)</li> <li>○ Längere, frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach der Fridericia-Korrekturformel (QTcF) im Elektrokardiogramm (EKG) beim Screening <math>&gt; 470</math> ms</li> <li>○ Vorangegangene Mobitz II Herzblock 2. oder 3. Grades ohne permanenten Herzschrittmacher</li> <li>○ Hypotonie (systolischer Blutdruck <math>&lt; 86</math> mmHg (Millimeter Quecksilbersäure)) oder Bradykardie mit einer Herzfrequenz von <math>&lt; 50</math> Schlägen pro Minute bei einem EKGs, das beim Screening</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--

		<p>oder Tag-1-Besuch durchgeführt wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unkontrollierte Hypertonie gekennzeichnet durch einen systolischen Blutdruck im Ruhezustand von &gt; 170 mmHg oder einem diastolischen Blutdruck von &gt; 105 mmHg beim Screening oder Tag-1-Besuch</li> <li>• Einnahme oder geplante Einnahme 30 Tage vor dem Studieneinschluss (Tag 1) bis zum Ende der Studie der folgenden Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie die Anfallsschwelle senken oder das QT-Intervall verlängern: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aminophyllin/Theophyllin</li> <li>○ atypische Antipsychotika (z. B. Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon)</li> <li>○ Bupropion</li> <li>○ Antiarrhythmika der Klassen IA und III (z. B. Amiodaron, Bretylium, Disopyramid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin, Sotalol)</li> <li>○ Dolasetron</li> <li>○ Droperidol</li> <li>○ Gatafloxacin/Moxifloxacin</li> <li>○ Insulin</li> <li>○ Lithium</li> <li>○ Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin)</li> <li>○ Pethidin</li> <li>○ Phenothiazin-Antipsychotika (z. B. Chlorpromazin, Mesoridazin, Thioridazin)</li> <li>○ Pimozid</li> <li>○ Tricyclische und tetracyclische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Mirtazapin)</li> <li>○ Venlafaxin</li> </ul> </li> <li>• Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, das die Androgensynthese blockiert (z. B. Abirateronacetat, TAK-700, TAK-683, TAK-448) oder einem Androgenrezeptor (z. B. BMS-641988), außer der Patient hatte einen PSA Anstieg im Vergleich zu seinem Ausgangsniveau innerhalb der ersten 12 Wochen nach der Behandlung mit dem Prüfpräparat</li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit MDV3100</li> <li>• Verwendung eines Prüfmedikamentes innerhalb von 4 Wochen nach dem Studieneinschluss (Tag 1) oder geplanter Therapiebeginn mit einem Prüfmedikament während der Studie</li> <li>• Gastrointestinale Störungen, die die Resorption beeinflussen (z. B. Gastrektomie, aktive Ulkuskrankheit innerhalb der letzten 3 Monate)</li> <li>• Größere Operation innerhalb von 4 Wochen nach dem Einschluss (Tag 1)</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 156 Studienzentren in 15 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Screening-Phase:</u> / <u>Behandlungs-Phase:</u> <b>A:</b> Enzalutamid (160 mg), 4x täglich 40 mg, oral verabreicht <b>B:</b> Placebo, täglich, oral verabreicht <u>Follow up-Phase:</u> Keine Behandlung
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primäres Zielkriterium:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> <li>• Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis</li> <li>• Funktionelle Bewertung der Krebstherapie</li> <li>• <i>European Quality of Life 5-Domain (EQ-5D)</i>-Skala</li> <li>• Zeit bis zur PSA-Progression</li> <li>• Schmerzlinderung</li> <li>• Zirkulierende Tumorzellen Konversionsrate</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Elektrokardiographische Veränderungen</li> <li>• Kovariate mit Einfluss auf die Variabilität pharmakokinetischer (PK) Parameter</li> <li>• PK-Modell, das die Enzalutamid Exposition mit den Auswirkungen der Wirksamkeit und Sicherheit verbindet</li> </ul> <b>Explorative Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beste Gesamtansprechrates für</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weichgewebe basierend auf RECIST, Version 1.1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit PSA-Ansprechen</li> <li>• Schmerzprogressionsrate</li> <li>• Beschreibende Zusammenfassung des EQ-5D Skala und des ECOG-PS</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten objektiven Nachweis der radiographischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Die Progression der radiologischen Erkrankung wird bewertet unter Verwendung von RECIST, Version 1.1., für Weichgewebeerkrankungen oder <math>\geq 2</math> Knochenläsionen beim Knochenscan</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das progressionsfreie Überleben wird in das progressionsfreie radiographische Überleben geändert (Begründung: k. A.)</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl (1170) wurde so gewählt, um 650 Ereignisse des primären Zielkriteriums OS zu finden und eine <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,76 für das OS mit einer Power von 90 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (2-seitig) zu erreichen. Es wird eine Verlustrate von 8 % während des Follow-Up angenommen. Der angestrebte Unterschied im medianen OS war 3,7 Monate (15,7 vs. 12,0 Monate).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Interimsanalyse für das OS wird bei 520 Ereignissen durchgeführt. Die Analysen werden von einem unabhängigen Statistiker gemäß der Satzung des <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC)</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Permutierte Block-Randomisierung mittels <i>Interactive Voice Response System</i> (IVRS)</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 2:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2)</li> <li>• Durchschnittlicher Schmerz in den letzten 7 Tagen vor der Randomisierung</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		nach <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF) Frage Nr. 3 (0 - 3: kein Schmerz bis leichter Schmerz; 4 - 10: mittelschwerer bis schwerer Schmerz)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> Randomisierung mittels IVRS <b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Zielkriterien erfassten, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> Nach Seriennummern des Studienmedikaments, die im Studienzentrum gemäß dem Randomisierungscode vorhanden sind
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Screening erfolgte durch den Prüfarzt</li> <li>• Bei potenzieller Eignung wurde das Randomisierung-Autorisierungsformular vom Studienzentrum an den Sponsor übermittelt</li> <li>• Der Sponsor bestätigte Registrierung des Patienten</li> <li>• Das Studienzentrum randomisiert an dem Tag 1 mittels IVRS den Patienten</li> </ul>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) k. A. Die Verblindung wurde vorgenommen, indem Placebo und Verum optisch nicht zu unterscheiden waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip. <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unstratifiziertes <i>Cox</i>-Regressionsmodell zur Berechnung des HR</li> <li>• Median und 95 % Konfidenzintervall (KI) mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• 2-seitiger unstratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von 0,05</li> </ul> <u>Radiographisches progressionsfreies</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>2-seitiger unstratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von 0,05</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	/
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Enzalutamid</b> a) n = 800 b) n = 800 c) n = 800 <b>B: Placebo</b> a) n = 399 b) n = 399 c) n = 399
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es sind in beiden Behandlungsgruppen keine Patienten zum Follow-Up verloren gegangen.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 09/2009 Ende der Studienaufnahme: 11/2010 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung: 8,3 Monate (Median in der Enzalutamid Gruppe)</li> <li>Nachbeobachtung: 14,4 Monate (Median in der Gesamtpopulation)</li> </ul>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

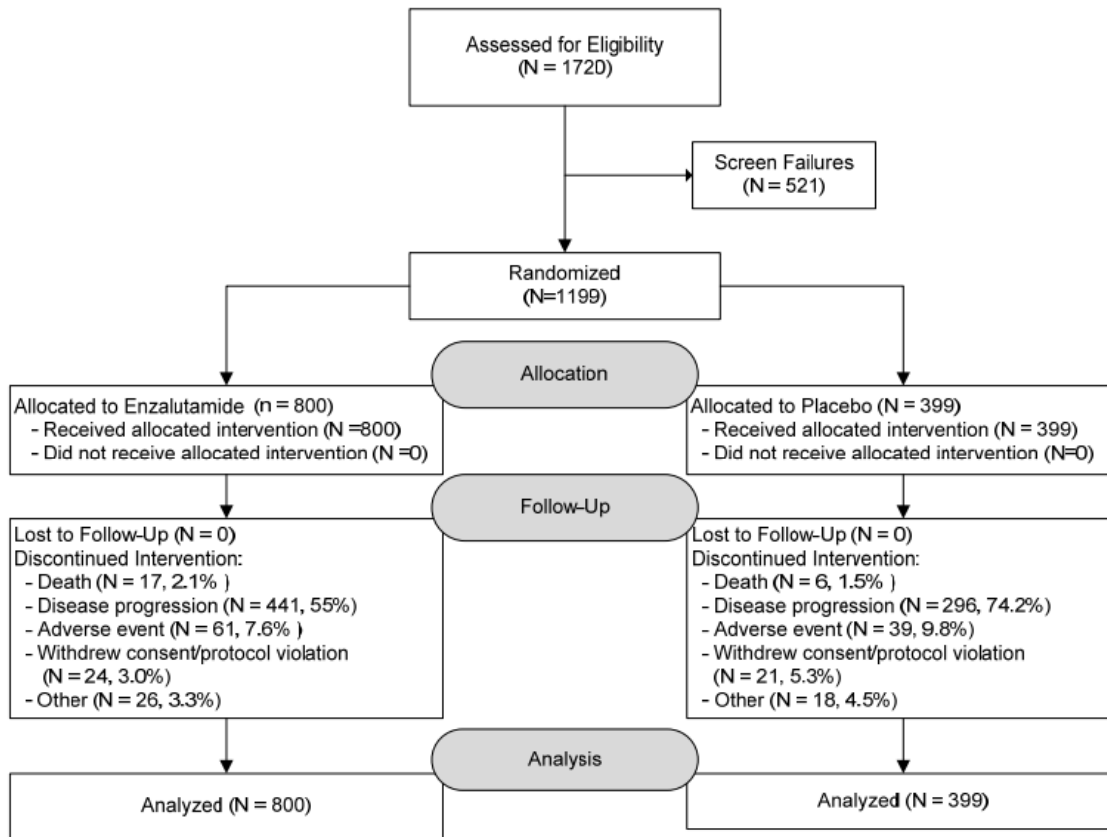


Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BAY88-8223/16507, NCT02023697, Sternberg et al. 2020

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b>  Untersuchung des klinischen Nutzen im Hinblick auf das Überleben ohne symptomatische skelettbezogene Ereignisse (SSE-freies Überleben) und die Sicherheit von Radium-223 bei Verabreichung mit einer höheren Dosis über 6 Zyklen oder als Standarddosis von bis zu 12 Zyklen im Vergleich zum Standard-Regime mit Radium-223 bei Patienten mit metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom.</p> <p><b>Hypothese:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> offen</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 65 Monate</p> <p><b>Design:</b> dreiarmlig, parallel</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> II</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestalter 18 Jahre</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Prostata-Adenokarzinom und eine kastrationsresistente Erkrankung mit einem Serumtestosteron <math>\leq 50</math> ng/dL (1,7 nmol/L)</li> <li>• Bilaterale Orchiektomie oder andauernde Androgenablationstherapie mit einem Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Agonisten oder -Antagonisten oder Östrogenen und Progression des prostataspezifischen Antigens (PSA)-Spiegel, definiert als zwei aufeinanderfolgende Anstiege des PSA-Werts gegenüber dem vorherigen Referenzwert mit einem PSA-Wert von <math>\geq 2</math> ng/mL zum Zeitpunkt der zweiten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhöhung oder radiologischer Nachweis des Krankheitsverlaufs im Knochen (gemäß den Prostate Cancer Working Group (PCWG) Kriterien) mit oder ohne PSA-Progression</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-<i>Performance</i>-Status von 0 oder 2 (bei einem Wert von 2 müssen die Metastasen am Knochen auftreten)</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 6</math> Monate</li> <li>• <math>\geq 2</math> Skelettmetastasen (<math>\geq 2</math> Zonen mit vermehrter Aktivität) bei der Knochenszintigraphie innerhalb von 8 Wochen nach der Randomisierung</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl von <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>, Thrombozytenzahl von <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, Hämoglobinkonzentration von <math>\geq 9,0 \text{ g/dL}</math> (<math>90 \text{ g/L}</math>, <math>5,6 \text{ mmol/L}</math>) ohne Transfusion oder Erythropoietin-Träger innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening</li> <li>• Gesamtbilirubinspiegel von <math>\leq 1,5 \times</math> der institutionellen normalen Obergrenze (<math>&lt; 3 \times</math> der institutionellen normalen Obergrenze für Studienteilnehmer mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom)</li> <li>• Aspartat-Transaminase (AST) und Alanin-Transaminase (ALT)-Werte von <math>\leq 2,5 \times</math> der institutionellen normalen Obergrenze</li> <li>• Kreatinin-Wert von <math>\leq 1,5 \times</math> der institutionellen normalen Obergrenze</li> <li>• Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <math>\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> gemäß der <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (CKD-EPI)-Formel oder der gekürzte Formel zur Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>)</li> <li>• Album-Spiegel <math>&gt; 25 \text{ g/L}</math></li> <li>• Zustimmung der Nutzung von Kondomen und/oder eine andere wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung und für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung mit Radium-223 bei sexueller Aktivität</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige viszerale Metastasen oder viszerale Metastasen, beurteilt durch Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abdomen und Beckens und/oder der Röntgenaufnahme des Brustkorbs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphadenopathie mit Lymphknoten von mehr als 3 cm im Durchmesser der kurzen Achse</li> <li>• Gegenwärtige Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS)</li> <li>• Chronische Zustände, die nicht malignem abnormalen Knochenwachstum assoziiert sind</li> <li>• Bluttransfusionen oder Verwendung von Erythropoetin innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening, während dem Screening oder vor Beginn der Behandlung</li> <li>• Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung</li> <li>• Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, einschließlich Taxan, Estramustin und Mitoxantron, bei Prostatakrebs innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung oder geplante Behandlung mit einer Chemotherapie während des Behandlungszeitraums oder des Follow-Up</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Radium-223 und vorherige systemische Strahlentherapie mit Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186 oder Rhenium-188 und vorherige externe Strahlentherapie (Hemibody)</li> <li>• Verwendung von biologischen Antwortmodifikatoren (Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierende Faktoren oder Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktoren) innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening</li> <li>• Andere maligne Erkrankungen, die in den letzten 3 Jahren behandelt wurden (außer Hautkrebs ohne Melanom oder low-grade bei einem oberflächlichen Blasenkarzinom)</li> <li>• Imminente oder etablierte unbehandelte Rückenmarkskompression aufgrund klinischer Befunde und/oder MRT</li> <li>• Jede andere schwere Krankheit oder Gesundheitszustand</li> </ul>
<b>*4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in > 63 Studienzentren in 16 Ländern

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase</u>: k. A.</p> <p>Behandlungsphase:</p> <p><b>A:</b> Radium-223 (Standarddosis)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radium-223 (55 kBq/kg), alle 4 Wochen, bis zu 6 Injektionen (Zyklen), intravenös über 1 Minute verabreicht</li> </ul> <p><b>B:</b> Radium-223 (hohe Dosierung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radium-223 (88 kBq/kg), alle 4 Wochen, bis zu 6 Injektionen (Zyklen), intravenös verabreicht</li> </ul> <p><b>C:</b> Radium-223 (verlängertes Therapieschema)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radium-223 (55 kBq/kg), alle 4 Wochen, bis zu 12 Injektionen (Zyklen), intravenös verabreicht</li> </ul> <p><u>Follow up-Phase</u>: k. A.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SSE-freies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Zeit bis zum ersten SSE</li> <li>• Zeit bis zur radiologischen Progression</li> <li>• Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> <li>• Zeit bis zum Schmerzprogress</li> <li>• Schmerzverbesserungsrate</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Progression</li> <li>• Alkalische Phosphatase (ALP)-Progression</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Behandlung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur radiographischen Progression der Erkrankung oder zum Tod jeglicher Ursache (wenn der Tod vor dem Fortschreiten eintritt)</li> <li>• Bestimmt gemäß <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)</i>, Version 1.1., für die Progression des Weichgewebes und durch PCWG für</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		die Progression des Knochens
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (360) wurde so gewählt, um eine 50 %ige Zunahme des SSE-freien Überlebens nach 28 Wochen aufzuweisen, bei Patienten mit hochdosiertem Radium-223 im Vergleich zu Patienten mit standarddosiertem Radium-223 (erster Vergleich), und/oder einen 65 %igen Anstieg des SSE-freien Überlebens nach 24 Wochen aufzuweisen, bei Patienten mit einem verlängerten Therapieschema von Radium-223 im Vergleich zu Patienten mit einem standarddosiertem Radium-223, die das SSE-freie Überleben bis zu 24 Wochen überlebten und danach kein weiteres Radium-223 erhielten und bei denen nach 24 Wochen die Standardtherapie abgeschlossen war oder nach 24 Wochen der Anspruch auf eine weitere Behandlung mit Radium-223 besteht (keine dauerhafte Absetzung der Behandlung) (zweiter Vergleich). Für die Vergleiche wurde eine finale Analyse von etwa 135 Ereignisse für den ersten Vergleich und etwa 75 Ereignisse für den zweiten Vergleich geplant. Bei der Berechnung des Stichprobenumfangs wurde ein Einschluss von 30 Studienteilnehmern pro Monat mit einem Anstieg von 7 Monaten und einem Verlust von 3 % beim Follow-up pro Monat angenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1:1 <b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Regimen (<math>\leq 1</math> vs. <math>&gt; 1</math>)</li> <li>• ALP-Wert (<math>&lt; 220</math> U/L vs. <math>\geq 220</math> U/L)</li> <li>• Schmerz Severity Score des <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF) (<math>\leq 4</math> vs. <math>&gt; 4</math>)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	<b>Randomisierung:</b> k. A. <b>Allocation Concealment:</b> k. A. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) unverblindet e) unverblindet f) unverblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	/
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das Hazard-Ratio (HR) mit dem 80 % Konfidenzintervall (KI) liegt für die beiden Zielkriterien OS und rPFS nur für die Efficacy-Population vor. <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell und Kaplan-Meier-Methode zur Berechnung von HR mit dem 80 % KI</li> <li>• 1-seitiger stratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von 0,1</li> <li>• Stratifizierung nach vorheriger Anzahl an Chemotherapien und dem ALP-Wert</li> </ul> <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell und Kaplan-Meier-Methode zur Berechnung von HR mit dem 80 % KI</li> <li>• 1-seitiger stratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von 0,1</li> <li>• Stratifizierung nach vorheriger Anzahl an Chemotherapien und dem ALP-Wert</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	/
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	<b>A:</b> Radium-223 (Standarddosis) a) n = 130 b) n = 125

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>a) randomisiert wurden,  b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,  c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>c) n = 261 (Vergleich mit der hohen Dosierung) bzw. 84 (Vergleich mit dem verlängerten Therapieschema)</p> <p>Für den Vergleich der Standarddosierung mit der hohen Dosierung wurden die Patienten aus dem Armen der Standarddosierung und dem verlängerten Therapieschema gepoolt; Daten von Patienten mit <math>\geq 7</math> Radium-223 Injektionen wurden zensiert.</p> <p>Für den Vergleich der Standarddosierung mit dem verlängerten Therapieschema wurden nur Patienten mit 6 Injektionen (Standarddosierung) herangezogen.</p> <p><b>B: Radium-223 (hohe Dosierung)</b></p> <p>a) n = 130  b) n = 124  c) n = 130</p> <p><b>C: Radium-223 (verlängertes Therapieschema)</b></p> <p>a) n = 131  b) n = 121  c) n = 69</p> <p>Für den Vergleich der Standarddosierung mit dem verlängerten Therapieschema wurden nur Patienten mit <math>&gt;6 - 12</math> Injektionen (verlängertes Therapieschema) herangezogen.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>A: Radium-223 (Standarddosierung) (n = 41)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Progression (n = 10)</li> <li>• Radiologische Progression (n = 13)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse assoziiert mit der Progression (n = 8)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse nicht assoziiert mit der Progression (n = 5)</li> <li>• Studienrücktritt durch Patienten (n = 4)</li> <li>• Andere Gründe (n = 1)</li> </ul> <p><b>B: Radium-223 (hohe Dosierung) (n = 57)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Progression (n = 8)</li> <li>• Radiologische Progression (n = 17)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse assoziiert mit der Progression (n = 13)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse nicht assoziiert mit der Progression (n = 12)</li> <li>• Studienrücktritt durch Patienten (n = 4)</li> <li>• Andere Gründe (n = 3)</li> </ul> <p><b>C: Radium-223 (verlängertes Therapieschema) (n = 92)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Progression (n = 28)</li> <li>• Radiologische Progression (n = 26)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse assoziiert mit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		der Progression (n = 11) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse nicht assoziiert mit der Progression (n = 12)</li> <li>• Studienrücktritt durch Patienten (n = 10)</li> <li>• Andere Gründe (n = 5)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 03/2014 Ende der Studienaufnahme: 08/2015 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: max. 12 Monate</li> <li>• Nachbeobachtung: 14,8 Monate (Standarddosis), 15,1 Monate (hohe Dosierung), 13,6 Monate (verlängertes Therapieschema)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete planmäßig.

a: nach CONSORT 2010.

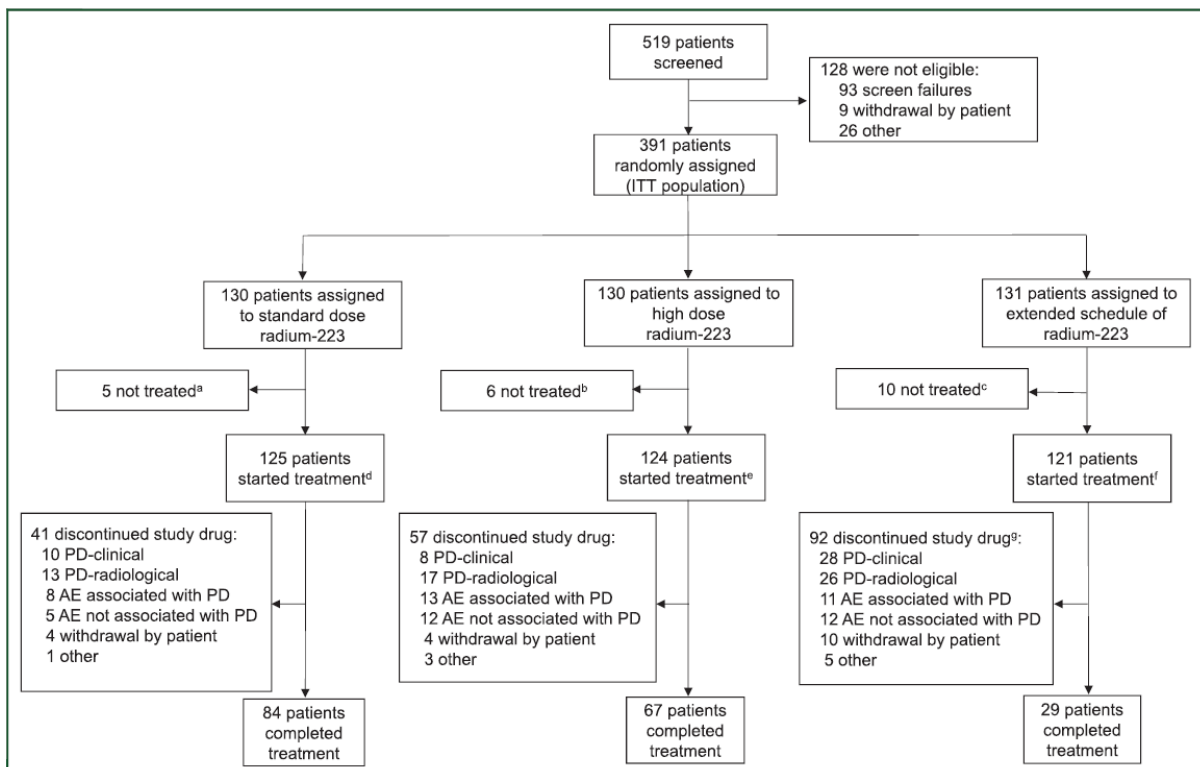


Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARD, NCT02485691, de Wit et al. 2019

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Die CARD-Studie wurde entwickelt, um Cabazitaxel mit Abirateron oder Enzalutamid bei Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zu vergleichen, die zuvor Docetaxel erhalten hatten und die einen Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten unter der Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid hatten. Die CARD-Studie untersucht, ob Cabazitaxel gegenüber einem Inhibitor, der auf die Androgen-Signalisierung abzielt, bei Patienten, die zuvor mit Docetaxel und einem anderen Androgen-Inhibitor (Abirateron oder Enzalutamid) behandelt wurden, überlegen ist.</p> <p><b>Hypothese:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> offen</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ca. 5 Jahre</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, parallel, kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> IV</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch bestätigtes kastrationsresistentes Prostatakarzinom</li> <li>• Serumtestosteron <math>\leq 0,5</math> ng/ml (1,73 nmol/l)</li> <li>• Vorbehandlung mit mindestens 3 Zyklen Docetaxel</li> <li>• Krankheitsprogression gemäß der <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> (RECIST), Version 1.1) oder das Auftreten von mindestens zwei</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>neuen Knochenläsionen oder einem steigenden prostataspezifischen Antigen (PSA)-Spiegel gemäß den <i>Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)</i>-Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgegangene Krankheitsprogression unter einer 12-monatigen Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid vor oder nach einer Docetaxelbehandlung</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgegangene Chemotherapie außer Docetaxel für Prostatakrebs mit Ausnahme von Estramustin und einer adjuvanten/neoadjuvanten Behandlung die vor &gt; 3 Jahren abgeschlossen wurde</li> <li>• Vorgegangene Chemotherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie oder Operation ist zum Zeitpunkt der Randomisierung weniger als 28 Tage her</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (ausgenommen Alopezie und solche, die in den spezifischen Ausschlusskriterien aufgeführt sind) aus einer vorherigen Krebstherapie Grad &gt; 1 gemäß der <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria (NCI CTCAE)</i>, Version 4.0, zum Zeitpunkt der Randomisierung</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)</i> &gt; 2 (Status muss mit dem Prostatakrebs zusammenhängen nicht mit anderen Begleiterkrankungen)</li> <li>• Vorgegangene Malignität; angemessen behandelte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom oder oberflächlicher Blasenkrebs (pTis, pTa und pT1) sowie alle anderen Krebsarten, bei denen die Behandlung vor <math>\geq 5</math> Jahren abgeschlossen wurde und bei denen der Patient seit <math>\geq 5</math> Jahren krankheitsfrei ist, sind keine Ausschlussgründe</li> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie und die gleichzeitige Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung</li> <li>• Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS-bedingte Krankheiten) oder bekannte Krankheit des humanen Immunschwächevirus (HIV), die eine antiretrovirale Behandlung erfordern</li> <li>• Patienten mit Reproduktionspotenzial,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die sich nicht einverstanden erklären, zusammen mit ihrem Partner während der Behandlungsdauer und bis zu 6 Monate nach der letzten verabreichten Dosis eine akzeptierte und wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Die Definition der wirksamen Verhütungsmethoden (orale Kontrazeptiva, kombinierte hormonelle intravaginale, transdermale, intrauterine Kontrazeptiva oder Kondome) basiert auf der jeweiligen Studienkennzeichnung und der länderspezifischen behördlichen Anforderungen und sind in der Einverständniserklärung dokumentiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Unverträglichkeiten gegenüber Prednison oder sonstigen Bestandteilen von Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel oder Polysorbat 80</li> <li>• Bekannte vorangegangene Überschüsse oder Mangel an Mineralcorticoiden</li> <li>• Vorangegangene Anfälle, zugrundeliegende Hirnverletzungen mit Bewusstlosigkeit, vorübergehende ischämische Attacken innerhalb der letzten 12 Monate, Schlaganfall, arteriovenöse Fehlbildung des Gehirns, Hirnmetastasen oder die Anwendung von Begleitmedikamenten, die eine Anfallsschwelle senken können</li> <li>• Unfähig eine ganze Tablette oder Kapsel zu schlucken</li> <li>• Unzureichende Organ- und Knochenmarkfunktion, nachgewiesen durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämoglobin &lt; 10,0 g/dl</li> <li>○ Gesamtzahl an Neutrophilen &lt; 1,5x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>○ Aspartat-Aminotransferase/Serum-Glutamin-Oxalessigsäure-Transaminase und/oder Alanin-Aminotransferase/Serum-Glutamin-Pyruvat-Transaminase &gt; 1,5x der Obergrenze des Normalwerts</li> <li>○ Gesamtbilirubin &gt; 1,0x der Obergrenze des Normalwerts</li> <li>○ Kalium &lt; 3,5 mmol/l</li> <li>○ Child-Pugh-Klassifikation C</li> </ul> </li> <li>• Unkontrollierte schwere Erkrankungen oder Beschwerden, einschließlich</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unkontrollierter Diabetes mellitus, vorangegangene, unkontrollierte Hypertonie, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, kongestive Herzinsuffizienz, schwere oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder unkontrollierter Herzrhythmusstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikationen für die Verwendung einer Corticosteroid-Behandlung</li> <li>• Symptomatische periphere Neuropathie Grad <math>\geq 2</math> (NCI CTCAE, Version 4.0)</li> <li>• Begleitmedikation mit Gelbfieberimpfstoff</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 62 Studienzentren in 13 Europäischen Ländern
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A: Cabazitaxel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>), über einen Zeitraum von 1 Stunde alle 3 Wochen, intravenös verabreicht</li> <li>• Prednison (10 mg) täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prämedikation umfasste ein Antihistaminikum, Glukokortikoid (Dexamethason in einer Dosis von 8 mg) und Histamin<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist</li> <li>• Antiemetische Prophylaxe wurde nach Ermessen des Arztes verabreicht.</li> <li>• Primärer prophylaktischer Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor war während jedes Zyklus von Cabazitaxel erfordert</li> </ul> <p><b>B: Inhibitor, der auf die Androgen-Signalisierung abzielt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (1000 mg), 1x täglich, oral verabreicht, und Prednison (5 mg), 2x täglich, oral verabreicht oder</li> <li>• Enzalutamid (160 mg), 1x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><u>Follow up-Phase:</u> k. A.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Prostataspezifische-Antigen (PSA)-Antwort</li> <li>• Tumor- und Schmerzantworten</li> <li>• Erste Auftreten eines symptomatischen Skelettereignisses</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Biomarkeranalysen</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitspanne von der Randomisierung bis zur objektiven Tumorprogression (nach RECIST, Version 1.1), der Progression der Knochenläsionen (nach den Kriterien der <i>Prostate Cancer Working Group 2 [PCWG2]</i>) oder der Tod</li> <li>• Es wurde keine verblindete zentrale Überprüfung der Bildgebung durchgeführt</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde designed, um eine 80 %ige Power zu erreichen, um ein Hazard Ratio von 0,67 (Cabazitaxel vs. Inhibitor, der auf die Androgen-Signalisierung abzielt) in der Analyse des rPFS zu beobachten, wobei ein stratifizierter Log-Rank-Test bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 5 % verwendet wird. Es werden 234 Patienten randomisiert, damit die Daten zu 196 Ereignissen ausgewertet werden können (erreicht am 27. März 2019).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	<b>Randomisierung:</b> 1:1



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	<b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) (0 oder 1 vs. 2)</li> </ul> Zeit bis zur Krankheitsprogression (≤ 6 Monate vs. > 6 bis 12 Monate) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Timing der bisherigen Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid (vor vs. nach Docetaxel)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) unverblindet b) unverblindet c) unverblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es wurde ein offenes Studiendesign verwendet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip und unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. <u>Gesamtüberleben</u> k. A. <u>Radiographischen progressionsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Log-Rank-Test mit Stratifizierung durch gleiche Faktoren wie bei Randomisierung</li> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Stratifiziertes Cox-proportionales Hazard-Modell zur Berechnung von Hazard Ratio (HR) mit 95 % Konfidenzintervallen (KI)</li> </ul> Um aufgrund mehrerer Vergleiche einen Typ I-Fehler zu vermeiden, wurde ein hierarchisches Testverfahren für die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		primären und wichtigsten sekundären Endpunkte angewendet. Nur wenn sich das rPFS zwischen zwei Behandlungsgruppen signifikant unterschied, wurden wichtige sekundäre Endpunkte in der folgenden Reihenfolge getestet: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, PSA-Antwort und Tumorantwort. Weitere Tests wurden abgebrochen, sobald festgestellt wurde, dass ein Vergleich bei einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,05 nicht signifikant war.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	/
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Cabazitaxel</b> a) n = 129 b) n = 126 c) n = 129 <b>B: Inhibitor, der auf die Androgen-Signalisierung abzielt</b> a) n = 126 b) n = 124 c) n = 126
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	k. A.
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 11/2015 Ende der Studienaufnahme: 11/2018 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung: ca. 5 Monate (Median in der Cabazitaxel Gruppe)</li> <li>Nachbeobachtung: Jeder Patient wurde bis zum Auftreten eines bildgebenden-basierten Krankheitsprogresses, dem Auftreten unannehmbarer toxischer Wirkungen, dem Beginn einer späteren Behandlung oder einem Antrag des Patienten, die Testtherapie abzubrechen, behandelt (Median 9,2 Monate in der Gesamtpopulation)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

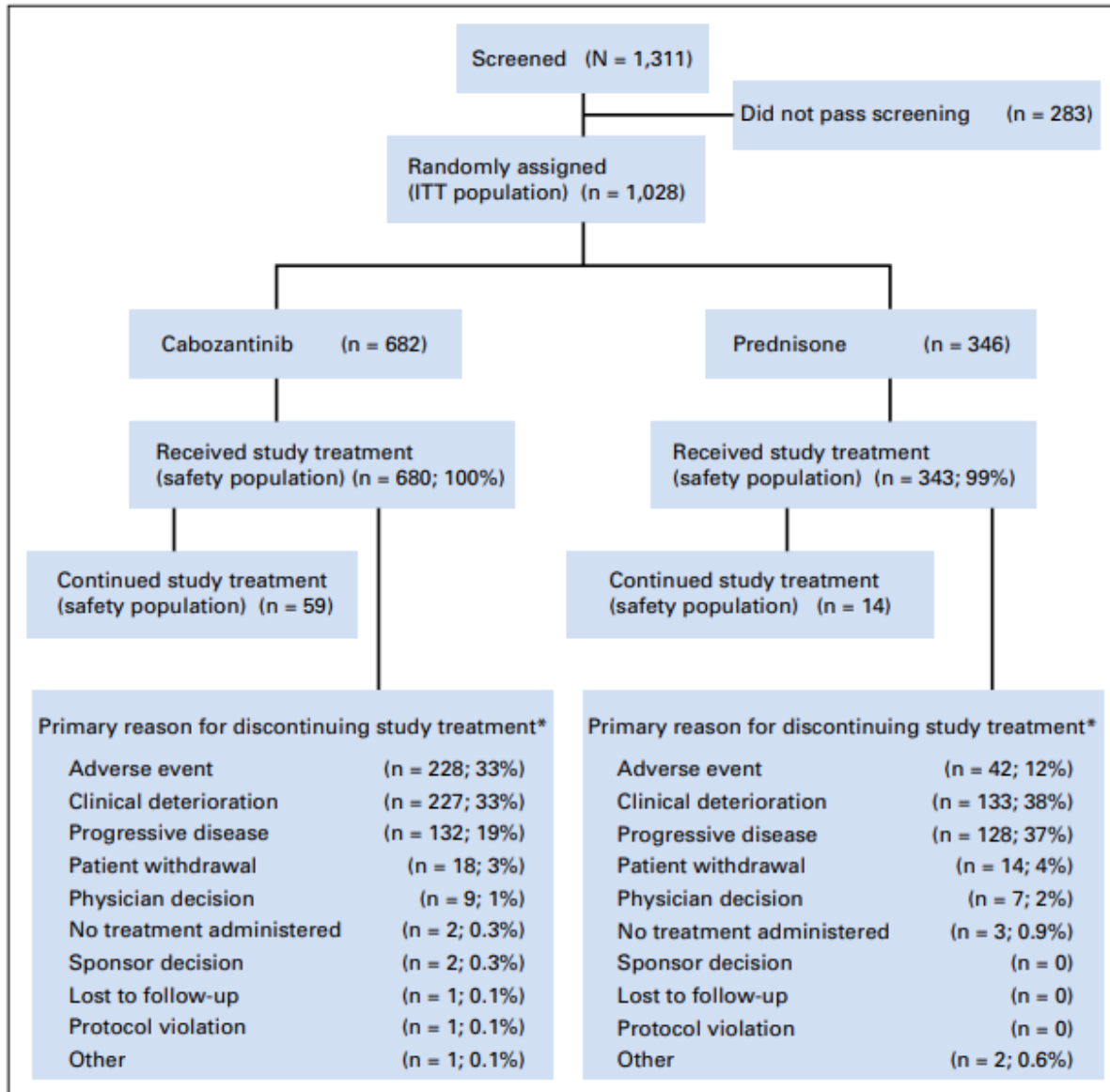


Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMET-2, NCT01522443, Basch et al. 2019

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> COMET-2 vergleicht Cabozantinib mit Mitoxantron-Prednison bei Männern mit fortgeschrittenem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach zwei oder mehr Linien der lebensverlängernden Therapie (Docetaxel und entweder Abirateron oder Enzalutamid). Das Ziel war es, validierte Maßnahmen zur Quantifizierung von Schmerzen und die Verwendung von Analgetika mit einem primären Endpunkt der

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Schmerzverbesserung anzuwenden.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> doppelblind <b>Studienhorizont:</b> max. ca. 3 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom</li> <li>• Serumtestosteron <math>\leq</math> 50 ng/dl</li> <li>• Prostatakrebs-bedingte Knochenmetastasen, die auf Knochenscans nachgewiesen wurden, sowie Schmerzen durch Knochenmetastasen, die eine Opioid-Narkotika-Intervention erforderten</li> <li>• <math>\geq</math> 3 Zyklen Docetaxel oder Krankheitsprogress nach einer Docetaxel-haltigen Therapie und Abbruch einer Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid aufgrund der Krankheitsprogression</li> <li>• <i>Brief Pain Inventory Short Form</i> (BPI-SF) zum Item 3 muss 4 - 8 sein</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vortherapie mit Cabozantinib oder Mitoxantron</li> <li>• Systemische Anti-Krebs-Therapie innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (USA, Kanada, Vereinigtes Königreich, Irland, Australien)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	<u>Screening-Phase:</u> k. A.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsphase:</u> <b>A: Cabozantinib</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabozantinib (60 mg/Tag), 1x täglich, oral verabreicht</li> <li>• Mitoxantron-ähnliche Placebo-Infusion, alle 3 Wochen (≤ 10 Infusionen)</li> <li>• Prednison-ähnliches Placebo 2x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <b>B: Mitoxantron-Prednison</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitoxantron-Infusion (12 mg/m<sup>2</sup>), alle 3 Wochen (≤ 10 Infusionen)</li> <li>• Prednison (5 mg), 2x täglich, oral verabreicht</li> <li>• Cabozantinib-ähnliches Placebo, 1x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <u>Follow up-Phase:</u> k. A.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primäres Zielkriterium:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der Schmerzreaktion</li> </ul> <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Knochenscan-Antwort</li> </ul> <b>Explorative Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Rate der skelettbezogenen Ereignisse</li> </ul> <b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b> <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <u>Progressionsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Dauer des progressionsfreien Überlebens pro IRC-Bewertung wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur radiologischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Die Progression wurde definiert als die frühere Progression auf Weichgewebe auf der Grundlage von <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> (RECIST), Version 1.1, gemäß IRC oder als Zeitpunkt des Progresses auf dem Knochenscan gemäß IRC computergestützter Analyse. Die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans umfassten Brust, Bauch und Becken und wurden beim Screening und alle 12 Wochen nach der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße von 246 Patienten wurde ausgewählt, um 90 % Power für den primären Endpunkt der Schmerzreduktion und 80 % Power für OS Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (zweiseitig) zu erreichen. Für den primären Endpunkt wurde angenommen, dass 8 % der Patienten, die Mitoxantron-Prednison erhielten, eine bestätigte Schmerzreaktion erfahren würden, gegenüber 25 % im Cabozantinib-Arm.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden über permutierte Blockrandomisierung durch ein Interactive Voice Response System (IVRS)/ Interactive Web Record System (IWRS) in die Behandlungsgruppen zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0 - 1 vs. <math>\geq</math> 2)</li> <li>• Vorherige Einnahme von Cabazitaxel</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Eignung zur Teilnahme an der Studie erfolgte die Randomisierung mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans.</li> </ul> <p><b>Allocation Concealment:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Behandlungszuteilung war den Patienten, Prüfarzten, Studienzentren, dem Sponsor und jeder mit der Studie verbundenen Auftragsforschungsorganisation unbekannt</li> <li>• Die Zuteilung der Studienbehandlungen war nur denjenigen bekannt, die für den Zugang zu Behandlungszuweisungen für regulatorische Sicherheitsberichterstattungs- und Einreichungsverfahren, Administration oder Arzneimittelversorgungsmanagement</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		berechtigt waren <b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Cabozantinib-ähnliche und Prednison-ähnliche Placebos wurden verpackt und farb-, größen- und formabgestimmt, damit sie sich nicht von Cabozantinib und Prednison unterscheiden. Placebo-Infusionen wurden farblich abgestimmt, um sich nicht von Mitoxantron-Infusionen zu unterscheiden.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip und unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. <u>Gesamtüberleben:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifiziertes Cox-proportionales Hazards-Model zur Berechnung von Hazard Ratio (HR) mit 95 % Konfidenzintervallen (KI)</li> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul> Vergleich der Überlebensdauer durch Log-Rank-Test mit Stratifizierung durch gleiche Faktoren wie bei Randomisierung <u>Progressionsfreies Überleben:</u> k. A.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Interimsanalyse für den primären Endpunkt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	<b>A: Cabozantinib</b> a) n = 61 b) n = 60 c) n = 61 <b>B: Mitoxantron-Prednison</b> a) n = 58

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	b) n = 57 c) n = 58
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: Cabozantinib (n = 52)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 10)</li> <li>• Eingeschränkte Wirksamkeit (n = 36)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen (n = 5)</li> <li>• Andere (n = 1)</li> </ul> <b>B: Mitoxantron-Prednison (n = 54)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 15)</li> <li>• Eingeschränkte Wirksamkeit (n = 28)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen (n = 8)</li> <li>• Andere (n = 3)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 03/2012 Ende der Studienaufnahme: 07/2014 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: 14,6 Wochen (Median in der Cabozantinib Gruppe)</li> <li>• Nachbehandlung: k. A.</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Obwohl der geplante Stichprobenumfang 246 randomisierte Patienten war, wurde die Rekrutierung vorzeitig beendet, da kein signifikanter OS-Vorteil in der begleitenden COMET-1-Studie beobachtet wurde.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		



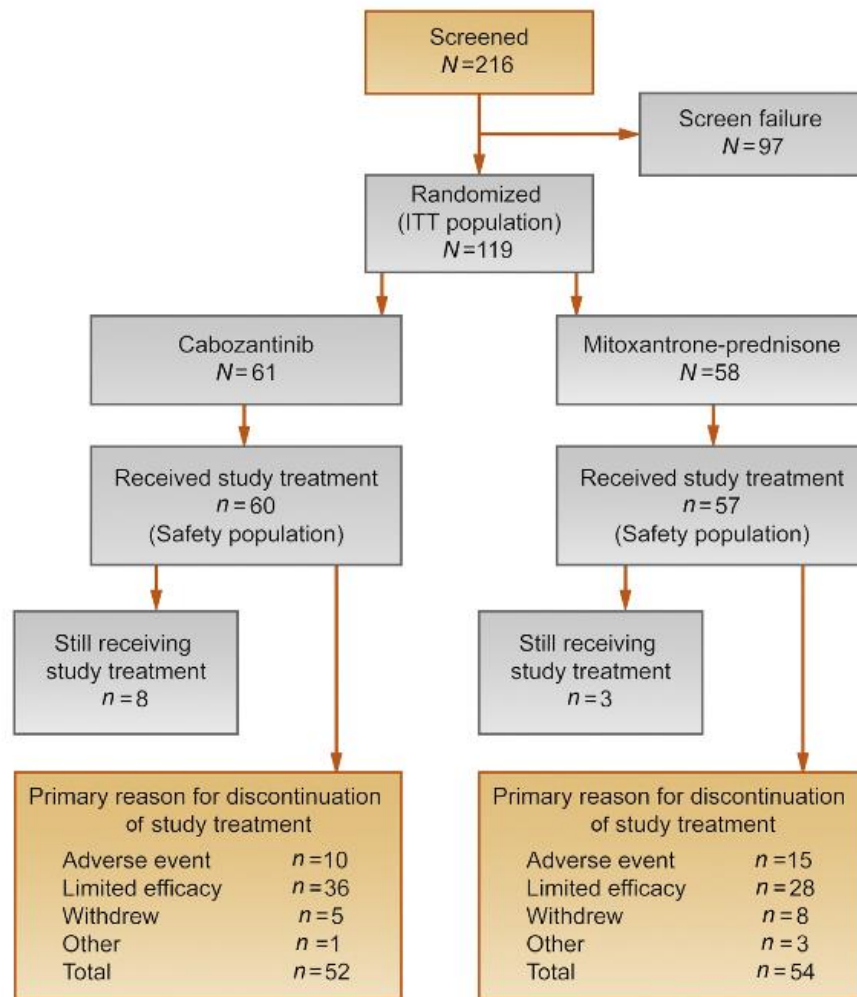


Fig. 1 – CONSORT diagram. Patient disposition shown at the time of study closure. ITT = intent to treat.

Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COU-AA-301, NCT00638690, Fizazi et al. 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Vergleich des klinischen Nutzens von Abirateronacetat plus Prednison mit Placebo plus Prednison bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen bereits eine oder zwei Chemotherapien (von denen eine Docetaxel enthielt) versagt haben und deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist.</p> <p><b>Hypothese:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 5 Jahre</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebo-kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fähig, die schriftliche Einwilligungserklärung abzugeben</li> <li>• Schriftliche Autorisierung des Gebrauchs und Freigabe des Gesundheits- und Forschungsstudieninformation (für USA) oder Datenschutzerklärung (Europa)</li> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre und männlich</li> <li>• Histologisch oder zytologisch belegtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder Kleinzellenhistologie</li> <li>• Mindestens eine, aber nicht mehr als zwei zytotoxische Chemotherapien für</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Mindestens ein Behandlungsschema muss Docetaxel enthalten haben. Falls mehr als ein Docetaxel-Behandlungsschema verabreicht wurde, wurde dieses als eins bewertet. Dokumentierte Prostatakrebsprogression, vom Prüfarzt folgendermaßen eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Progression nach den <i>Prostata Specific Antigen Working Group</i> (PSAWG)-Kriterien</li> <li>• Radiographische Progression (rPFS) im Weichgewebe oder im Knochen mit oder ohne PSA-Progression</li> <li>• Andauernder Androgenentzug mit einem Testosteron-Serumwert von &lt; 50 ng/dl (&lt; 2,0 nM)</li> <li>• <i>Eastern Co-operative Oncology Group-Performance Status</i> (ECOG-PS) 0 oder 1</li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl, unabhängig von einer Transfusion</li> <li>• Blutplättchen <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• Albumin <math>\geq 3,0</math> g/dl</li> <li>• Kreatinin &lt; 1,5x der normalen Obergrenze oder eine kalkulierte Kreatininclearance <math>\geq 60</math> ml/min</li> <li>• Kalium <math>\geq 3,5</math> mmol/l</li> <li>• Fähigkeit, die Studienmedikation im Ganzen als Tablette zu schlucken</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernste oder unkontrollierte koexistierende nichtmaligne Erkrankung, einschließlich aktiver und unkontrollierter Infektionen</li> <li>• Abnorme Leberfunktion bestehend aus Folgendem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bilirubins Serum <math>\geq 1,5x</math> der normalen Obergrenze (Ausnahme: Patienten mit dokumentierter Gilbert's Krankheit)</li> <li>○ Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) <math>\geq 2,5x</math> der normalen Obergrenze (für Patienten mit bekannten Lebermetastasen ist ein AST oder ALT <math>\leq 5x</math> der normalen Obergrenze erlaubt)</li> </ul> </li> <li>• Unkontrollierter Bluthochdruck</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(systolischer Blutdruck <math>\geq 160</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 95</math> mm); Patienten mit einer Vorgeschichte bezüglich Bluthochdruck sind zugelassen, wenn der Blutdruck mit blutdrucksenkender Therapie kontrolliert wird</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankungen</li> <li>• Vorgeschichte von Hypophysen- oder Nebennierendysfunktion</li> <li>• Klinisch signifikante Herzerkrankungen nachgewiesen durch Herzinfarkt oder arterielle thrombotische Vorkommnisse innerhalb der letzten 6 Monate, schwere oder instabile Angina, eine <i>New York Heart Association</i> (NYHA)-Klasse III oder IV Herzerkrankung oder kardiologische Auswurffrakionsmessung von <math>&lt; 50</math> % im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Andere maligne Erkrankungen (Ausnahme: nicht-melanomes Hautkarzinom) mit einer <math>\geq 30\%</math>igen Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls innerhalb von 12 Monaten</li> <li>• Bekannte Gehirnetastasen</li> <li>• Vorangegangene gastrointestinale Erkrankungen (medizinische Erkrankung oder weitreichende Chirurgie), durch welche die Aufnahme der Studienmedikation behindert werden könnte</li> <li>• Frühere Therapie mit Abirateronacetat oder anderen CYP17-Hemmern oder Prüfpräparaten, welche auf die Androgenrezeptoren für metastasierte Prostatakarzinom zielen</li> <li>• Frühere Therapie mit Nizoral® (Ketoconazol) bei Prostatakarzinom</li> <li>• Chirurgie oder lokale prostatistische Intervention innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis; zusätzlich muss jede klinisch relevante Folgeerkrankung eines chirurgischen Eingriffs vor Tag 1 des 1. Zyklus beseitigt sein</li> <li>• Radiotherapie, Chemotherapie oder Immunotherapie innerhalb von 30 Tagen oder einzelne Fraktionen palliativer Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen vor Verabreichung des 1. Zyklus an Tag 1</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche akute Toxizität verursacht durch frühere Chemotherapie und/oder Radiotherapie, welche nicht zu einer Verbesserung nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE), Version 3.0, Grad <math>\leq 1</math> geführt haben; Chemotherapie-induzierte Alopezie und periphere Neuropathie Grad 2 ist erlaubt</li> <li>• Aktuelle Einschreibung in eine Prüfmedikation- oder Medizinprodukt-Studie oder Teilnahme an einer solchen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 des 1. Zyklus</li> <li>• Zustand oder Situation, in welcher nach Meinung des Prüfarztes der Patient mit signifikantem Risiko die Studienergebnisse beeinflussen könnte oder welche die Teilnahme des Patienten in der Studie signifikanter Weise stören könnte</li> <li>• Fehlende Einwilligung zu den verfahrensrechtlichen Anforderungen dieses Protokolls</li> <li>• Patienten mit Partnern im gebärfähigen Alter, die nicht willens sind eine adäquate Empfängnisverhütung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors) während der Studie und 13 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments zu benutzen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 147 Studienzentren in 13 Ländern
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A:</b> Abirateronacetat + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateronacetat (1000 mg), 4 Tabletten á 250 mg, 1x täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prednison (10 mg), 1 Tablette á 5 mg, 2x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo, 4 Tabletten, 1x täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prednison (10 mg), 1 Tablette á 5 mg, 2x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><u>Follow up-Phase:</u> k. A.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum prostataspezifischen Antigen (PSA)-Ansprechen</li> <li>• Zeit bis zur PSA-Progression</li> <li>• Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrates</li> <li>• Schmerzintensität nach dem <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF)</li> <li>• Zeit bis zur Schmerzprogression</li> <li>• Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis</li> <li>• Modifizierte rPFS</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiographischen Progression oder bis zum Tod</li> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten jeglicher Tumorprogression im Weichgewebe gemäß den <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> (RECIST) (an Baseline Lymphknoten <math>\geq 2</math> cm welche als Zielläsionen betrachtet wurden) oder nach einer Szintigraphie (mindestens 2 neue Knochenläsionen, die nicht auf ein Wiederauftreten des Tumors zurückzuführen ist, die mindestens 6 Wochen später durch eine 2. Szintigraphie bestätigt werden, die mindestens 1 neue Knochenläsion zeigt)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (ca. 1158) wurde so gewählt, um 797 Ereignisse des primären Zielkriteriums Gesamtüberlebens zu finden und eine HR von 0,80 für das Gesamtüberleben mit einer Power von 85 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (2-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen Gesamtüberleben war 3 Monate (15 vs. 12 Monate).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Nach 534 beobachteten Todesfällen (67 % von 797 Gesamtereignissen) war eine Interimsanalyse im gruppensequenziellen Design geplant.</p> <p>Falls die Studie nach einer Interimsanalyse abgebrochen werden sollte, sollten die Patienten der Studie ihre protokollgemäß vereinbarten Untersuchungen weiterführen.</p> <p>Für einen vorzeitigen Studienabbruch mussten alle drei der folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PSA-Progression war definiert nach den PSAWG-Kriterien (25 %iger Anstieg nach Baseline) mit einem Minimum des PSA-Anstiegs von 5 ng/ml</li> <li>2. Radiografische Progression</li> <li>3. Symptomatische oder klinische Progression</li> </ol>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels <i>Interactive Web Response System</i> (IWRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 2:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS (0 - 1 vs. 2)</li> <li>• Schmerz beurteilt anhand von dem BPI-SF (&lt; 4 vs. ≥ 4)</li> <li>• Frühere Chemotherapien (1 vs. 2)</li> <li>• PSA-Progression (PSA-Progression alleinige vs. radiographische Progression in Knochen oder Weichgeweben mit oder ohne PSA-Progression)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> Randomisierung erfolgte über alle Standorte zentral über das IVRS, bei dem zu Beginn jedem einzelnen Patienten eine Identifikationsnummer zugeteilt wird, welche auf allen studienbezogenen Dokumenten (einschließlich der <i>Case Report Forms</i> (CRF)) benutzt wird. Außerdem wird jedem Patienten eine Behandlungsnummer zugeteilt, welche als Verbindung zwischen dem Patienten-CRF und der verblindeten Behandlungsgruppenzuweisung diente.</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Endpunkte erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zuteilung durch das IVRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet  Verblindung der Patienten wurde per Randomisierungscodes (gemäß IWRS Sektion 5.4) vorgenommen. Die Verblindung der Labore untersagte die Übersendung von Ergebnissen an die jeweiligen Zentren. Der Datentransfer zu den klinischen Datenbanken erfolgte bis zum Datenbankschluss (Lock). Bei unbeabsichtigter Entblindung wurde die vorgesehene Behandlung weitergeführt und die unverblindete Information im CRF erfasst.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	/
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip. <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cox Proportional Hazard Model</i> zur Berechnung von HR mit dem 95 % Konfidenzintervall (KI)</li> <li>• Nicht-stratifizierter log-rank Test</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul> <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cox Proportional Hazard Model</i> zur Berechnung von HR mit dem 95 % KI</li> <li>• Nicht-stratifizierter log-rank Test</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen zur Überprüfung der Konsistenz von Behandlungseffekten in den Subgruppen.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	A: Abirateronacetat + Prednison a) n = 797



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) n = 791 c) n = 797 B: Placebo + Prednison a) n = 398 b) n = 394 c) n = 398
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	k. A.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 05/2008 Ende der Studienaufnahme: 07/2009 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: 7,4 Monate (Median in der Abirateronacetat + Prednison Gruppe)</li> <li>• Nachbeobachtung: 20,2 Monate (Median in der Gesamtpopulation)</li> </ul>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	/
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

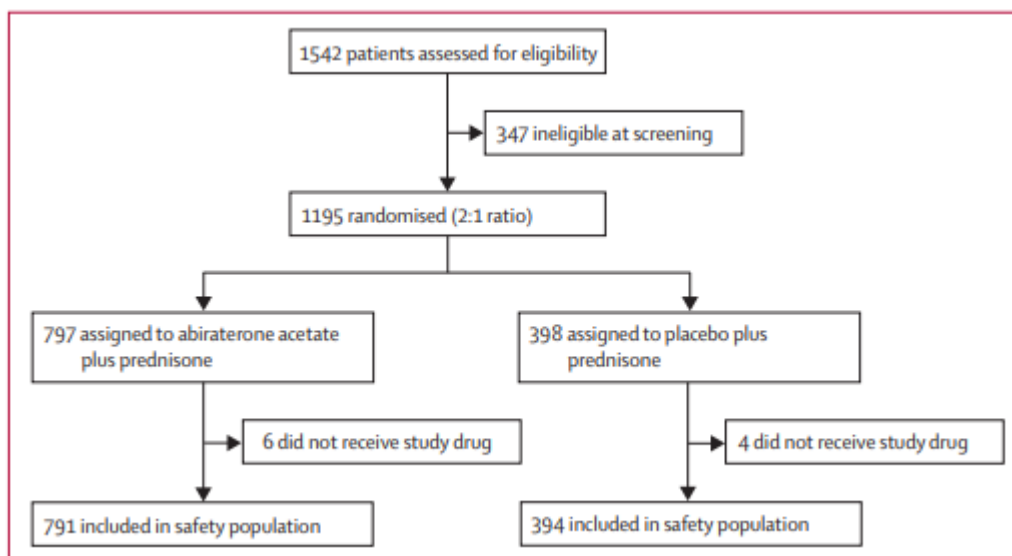


Tabelle 4-218 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COU-AA-302, NCT00887198, Rathkopf et al. 2014

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Vergleich des klinischen Nutzens von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison vs. Placebo bei erwachsenen, Chemotherapie-naiven Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mild symptomatischem oder asymptomatischem Verlauf der Erkrankung.</p> <p><b>Hypothese:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 5 Jahre</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebo-kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 1 (14.04.2010)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausweitung der genetischen Analyse um weitere Biomarker</li> <li>• Ergänzungen ohne Einfluss auf die Analyse</li> </ul> <p><b>Amendment 2 (07.06.2011)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwischenanalyse zum Primärzielkriterium Gesamtüberleben (OS) hinzugefügt, sowie Zeitpunkte der Zwischenanalysen dieses Zielkriteriums angepasst</li> <li>• Zusätzliche Strategie um einem möglichen <i>cross-over</i> Effekt entgegenzuwirken eingefügt</li> <li>• Ergänzungen ohne Einfluss auf die Analyse</li> </ul> <p><b>Amendment 3 (02.04.2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswahlkriterien und Zeitplan für einen Wechsel von der Placebogruppe in die Abirateroneacetat Gruppe nach Aufhebung der Verblindung modifiziert.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Information der <i>Internal Displacement Monitoring Centre</i> (IDMC)-Empfehlung zur Entblindung der Gruppenzugehörigkeit hinzugefügt</li> <li>• Ergänzungen ohne Einfluss auf die Analyse</li> </ul> <p><b>Amendment 4 (09.07.2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wechsel von der Placebo Langzeit-Nachbeobachtungsgruppe in die Abirateronacetat-Gruppe ermöglicht und Auswahlkriterien hierfür festgelegt</li> </ul>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fähig, die schriftliche Einwilligungserklärung abzugeben</li> <li>• Fähig, die schriftliche Einwilligung zur Verwendung und Weitergabe von Information aus medizinischen und wissenschaftlichen Studien (US Zentren) oder die datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung (europäische Zentren) abzugeben</li> <li>• Männlich, mindestens 18 Jahre alt</li> <li>• Histologisch oder zytologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata</li> <li>• Dokumentation von Metastasen durch eine positive Szintigrafie oder metastatische Läsionen, mit Ausnahme von Leber oder viszeral Läsionen, durch Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Falls eine Lymphknotenmetastase der einzige Nachweis einer Metastase war, musste diese einen Durchmesser von <math>\geq 2</math> cm aufweisen</li> <li>• Belegte Progression des Prostatakarzinoms durch Messung des prostataspezifischen Antigens (PSA) nach den <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2</i> (PCWG2)-Kriterien oder durch radiographischen Nachweis nach den modifizierten <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST)</li> <li>• Mild- oder asymptomatisches Prostatakarzinom, definiert durch einen Wert von 2 - 3 (mild symptomatisch) oder 0 - 1 (asymptomatisch) auf der <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF) Frage Nr. 3</li> <li>• Chirurgische oder medizinische Kastration, nachgewiesen durch</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Serumtestosteronkonzentrationen &lt; 50 ng/dl (&lt; 2,0 nM); falls der Patient mit Agonisten des Luteinisierenden Hormone <i>Releasing</i> Hormon (LHRH) behandelt wurde, musste die Behandlung mindestens 4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1 begonnen haben und musste während der gesamten Studie fortgesetzt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgegangene Antiandrogentherapie gefolgt von PSA-Progression nach Absetzen der Antiandrogen Therapie (<math>\geq 4</math> Wochen seit der letzten Flutamid-Gabe, <math>\geq 6</math> Wochen seit der letzten Bicalutamid- oder Nilutamid-Gabe) vor Studienteilnahme</li> <li>• <i>Eastern Co-operative Oncology Group-Performance Status</i> (ECOG-PS) 0 oder 1</li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 10,0</math> g/dl, ohne Durchführung von Transfusionen</li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• Serum-Albumin <math>\geq 3,5</math> g/dl</li> <li>• Serum-Kreatinin &lt; 1,5x der normalen Obergrenze oder eine berechnete Kreatinin-Clearance von <math>\geq 60</math> ml/min</li> <li>• Serum-Kalium <math>\geq 3,5</math> mmol/l</li> <li>• Adäquate Leberfunktion definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum Bilirubin &lt; 1,5x der normalen Obergrenze (mit Ausnahme von Patienten mit dokumentiertem Morbus [Gilbert-] Meulengracht)</li> <li>○ Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) &lt; 2,5x der normalen Obergrenze</li> </ul> </li> <li>• Fähig, die Studienmedikation ganz als Tablette einzunehmen</li> <li>• Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten</li> <li>• Teilnehmer, die gebärfähige Lebenspartner hatten, mussten Willens sein, eine adäquate, vom Studienleiter und Sponsor akzeptierte Verhütungsmethode während der Studie und bis 13 Wochen nach Einnahme der letzten Studienmedikation anzuwenden.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Infektionen oder andere Faktoren, die eine Prednison (Kortikosteroid)-Gabe kontraindizieren</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>würden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische Erkrankungen, die die Einnahme einer höheren Kortikosteroid Dosis als 5 mg Prednison erfordern würden</li> <li>• Kleinzelliges Prostatakarzinom</li> <li>• Bekannte Leber-, viszeral-, oder Hirnmetastasen</li> <li>• Einnahme von Opiaten (inklusive Codein und Dextropropoxyphen) zur Schmerztherapie innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1</li> <li>• Vorgegangene zytotoxische Chemo- oder biologische Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</li> <li>• Strahlentherapie zur Behandlung des Primärtumors innerhalb von 6 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1</li> <li>• Strahlen- oder Radionuklidtherapie zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</li> <li>• Vorgegangene Ketokonazoltherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms mit einer Dauer von über 7 Tagen</li> <li>• Vorgegangene systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol) innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1</li> <li>• Vorgegangene Flutamid-Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1; Patienten, die ein Antiandrogen als 2. oder spätere Intervention erhalten haben und deren PSA mindestens 3 Monate lang nicht abnahm, mussten nur eine 2-wöchige Auswaschphase vor Zyklus 1 Tag 1 einhalten</li> <li>• Vorgegangene Behandlung mit Biculatamid oder Nilutamid innerhalb von 6 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1; Patienten, die ein Antiandrogen als 2. oder spätere Intervention erhalten haben und deren PSA mindestens 3 Monate lang nicht abnahm, mussten nur eine 2-wöchige Auswaschphase vor Zyklus 1 Tag 1 einhalten</li> <li>• Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck <math>\geq 16</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 95</math> mmHg); Patienten mit chronischem Bluthochdruck waren unter der Bedingung einer wirksamen Hochdrucktherapie zugelassen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Leberkrankheit</li> <li>• Zurückliegende Hypophysen- oder Nebennieren-Dysfunktion</li> <li>• Klinisch signifikantes Herzleiden (Myokardinfarkt oder arterielle Thrombose innerhalb von 6 Monaten vor Screening, schwere oder instabile Angina, ein der nach <i>New York Heart Association</i> (NYHA)-Klasse II - IV zugeordnetes Herzleiden oder eine Auswurfraction von &lt; 50 % in Ruhe)</li> <li>• Kammerflimmern oder andere therapiebedürftige Arrhythmien</li> <li>• Ein weiterer bösartiger Tumor, mit Ausnahme von weißem Hautkrebs, mit einer Wiederauftrettswahrscheinlichkeit von <math>\geq 30\%</math> innerhalb von 24 Monaten</li> <li>• Teilnahme an einer anderen pharmakologischen oder apparativ-medizinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1</li> <li>• Jeglicher Umstand, der, nach Ermessen des Studienleiters, den Patienten einer signifikanten Gefahr aussetzen, die Studienergebnisse verfälschen oder die Teilnahme anderer Patienten an der Studie erschweren könnte</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 151 Studienzentren in 12 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A:</b> Abirateronacetat + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateronacetat (1000 mg), 4x 250 mg täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prednison (10 mg), 2x 5 mg täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo, 4x täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prednison (10 mg), 2x 5 mg täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><u>Follow up-Phase:</u> k. A.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etablierung eines klinisch relevanten Nutzens für Prostatakarzinom-Patienten durch Abirateronacetat-Gabe im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Zeit bis Opiatgabe</li> <li>• Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS Wertes um mindestens eine Stufe</li> <li>• Zeit bis zur PSA-Progression</li> <li>• Rate der PSA-Verschlechterung</li> <li>• Objektive Ansprech-Rate</li> <li>• Effektdauer</li> <li>• Zeit bis zur Erhöhung der Analgetika Gabe</li> <li>• Funktionaler Status des Patienten</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung des funktionalen Status</li> <li>• Zeit bis zur Progression der mittleren Schmerzintensität</li> <li>• Zeit bis zur Progression der maximalen Schmerzintensität</li> <li>• Zeit bis zur Zunahme der Beeinträchtigung durch Schmerzen</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Ansprechrates</li> <li>• Patientenberichtete Endpunkte</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Progression oder zum Tod</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (1000) wurde so gewählt, um 773 Ereignisse des primären Zielkriteriums OS zu finden und eine HR von 0,80 für das OS mit einer Power von 85 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,04 (2-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen OS war 5,5 Monate

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(27,5 vs. 22 Monate). Für das zweite primäre Zielkriterium rPFS sind 378 Ereignisse notwendig, um eine HR von 0,667 für das rPFS mit einer Power von 91 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,01 (2-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen rPFS war 2 Monate (6 vs. 4 Monate).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für das Zielkriterium rPFS waren insgesamt 3 Interimsanalysen (nach ca. 116, 311 und 425 Ereignissen des Zielkriteriums OS) sowie die finale Analyse (nach 773 Ereignissen des Zielkriteriums OS) geplant. Für das Zielkriterium OS und alle weiteren Zielkriterien waren 2 Interimsanalysen und eine finale Analyse nach ca. 311, 425, und 773 Todesfällen geplant. Falls die Interimsanalysen Über- oder Unterlegenheit demonstrieren sollten, war die Studie, bei weiterer Aufzeichnung der Überlebensdaten, abzubrechen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Stratifizierte, permutierte Blockrandomisierung mittels eines Randomisierungsschema, dass von einem unabhängigen Statistiker von Almac Clinical Technologies erstellt wurde.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1 <b>Stratifizierung nach:</b> • ECOG-PS (0 vs. 1)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> Patienten wurden den Gruppen anhand des Randomisierungsplans zugewiesen. <b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Zielkriterien erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zuteilung durch das <i>Almac Interactive Web Response System (IWRS)</i> oder <i>Interactive Voice Response System (IVRS)</i> .
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung	a) verblindet b) verblindet c) unverblindet Die Verblindung wurde vorgenommen,



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	indem Placebo und Verum optisch nicht zu unterscheiden waren.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cox-Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit dem 95 % Konfidenzintervall (KI)</li> <li>• Stratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von 0,04</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cox-Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit dem 95 % KI</li> <li>• Stratifizierter log-rank Test</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die beiden primären Zielkriterien (OS, rPFS) wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um festzustellen, ob Unterschiede in den Behandlungseffekten zwischen den Subgruppen vorliegen.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>A:</b> Abirateronacetat + Prednison</p> <p>a) n = 546 b) n = 542 c) n = 546</p> <p><b>B:</b> Placebo + Prednison</p> <p>a) n = 542 b) n = 540 c) n = 542</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>A:</b> Abirateronacetat + Prednison (77 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographische Progression (23 %)</li> <li>• Klinische Progression (22 %)</li> <li>• Radiographische und klinische Progression (12 %)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (8 %)</li> <li>• Einwilligungserklärung zurückgezogen (7 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Gründe (5 %)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (&lt; 1 %)</li> </ul> <b>B: Placebo + Prednison (89 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographische Progression (32 %)</li> <li>• Klinische Progression (26 %)</li> <li>• Radiographische und klinische Progression (10 %)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (6 %)</li> <li>• Einwilligungserklärung zurückgezogen (10 %)</li> <li>• Andere Gründe (5 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 04/2009 Ende der Studienaufnahme: 06/2010 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: 13,8 Monate (Median in der Abirateronacetat + Prednison Gruppe)</li> <li>• Nachbeobachtung: 27,1 Monate (Median in der Gesamtpopulation)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

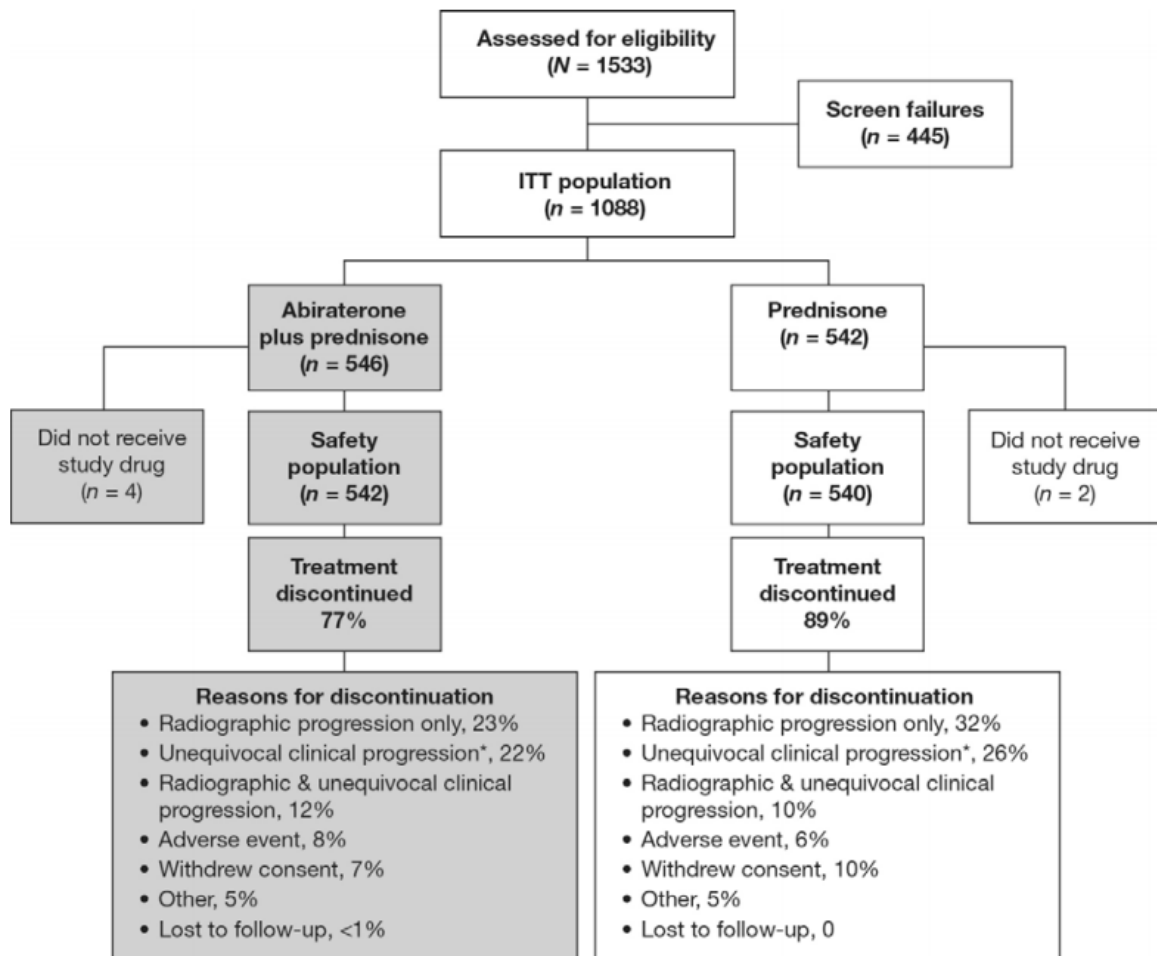


Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELM-PC 4, NCT01193244, Saad et al. 2015

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit von Orteronel und Prednison im Vergleich zu Placebo und Prednison bei chemotherapiv-naiven Männern mit progressivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs <b>Hypothese:</b> k. A.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> doppelblind <b>Studienhorizont:</b> bis zu 4,7 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebo-kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestalter von 18 Jahren</li> <li>• Freiwillig unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata</li> <li>• Radiologisch dokumentierte Knotenmetastasen, Knochenmetastasen oder viszerale metastasierende Erkrankungen</li> <li>• Biochemische oder radiographische Evidenz der Progression der Erkrankung gemäß der <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST), Version 1.1, oder der <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (PCWG2)-Kriterien</li> <li>• Vorangegangene chirurgische oder medizinische Kastration mit einer Testosteronkonzentration &lt; 50 ng/dl</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beim Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschätztes Gesamtüberleben von <math>\geq 12</math> Monaten</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) von 0 - 1</li> <li>• Schmerzfreiheit oder Schmerz, der keine Opiode oder Betäubungsmittel in den letzten 2 Wochen vor der Randomisierung erfordert</li> <li>• Prostataspezifische Antigen (PSA)-Konzentration <math>\geq 2</math> ng/ml zum Screening</li> <li>• Adäquate renale, hepatische, hämatologische und kardiale Funktion</li> <li>• Anwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung oder Abstinenz</li> <li>• Insgesamt stabiler medizinischer Zustand</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgegangene Therapie mit Orteronel, Ketoconazol, Aminoglutethimid oder Abirateron</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Studienmedikament</li> <li>• Anti-Androgen-Therapie oder Exposition gegenüber radioisotoper Therapie oder externe Bestrahlung innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments</li> <li>• Andere Behandlungen für Prostatakrebs (außer <i>Gonadotropin-Releasing-Hormon</i> [GnRH]-Analoga), die nicht 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgesetzt wurden</li> <li>• Kontinuierliche Behandlung mit oralem Prednison, oralem Dexamethason oder anderen systemischen Corticosteroiden für mehr als 14 Tage innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening</li> <li>• Vorgegangene Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakrebs</li> <li>• Metastasen im zentralen Nervensystem</li> <li>• Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments oder aktive Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur Behandlung von Prostatakrebs</li> <li>• Gegenwärtige Rückenmarkskompression</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gegenwärtige bilaterale Hydronephrose</li> <li>• Gegenwärtige Blasenhalsauslassobstruktion</li> <li>• Diagnose oder Behandlung einer anderen systemischen Malignität innerhalb von 2 Jahren nach der ersten Dosis des Studienmedikaments oder der Resterkrankung einer früheren Malignität</li> <li>• Bekannte Infektion mit dem Human Immundefizienz-Virus (HIV), aktive chronische Hepatitis B oder C, lebensbedrohliche Krankheiten ohne Bezug zu Krebs oder andere Störungen, die die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten</li> <li>• Unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall trotz Therapie</li> <li>• Bekannte gastrointestinale Erkrankungen oder gastrointestinale Eingriffe, die die Resorption oder Toleranz von Orteronel beeinträchtigen könnten</li> <li>• Wahrscheinliche Nichteinhaltung des Studienprotokolls oder der uneingeschränkten Zusammenarbeit mit dem Prüfarzt oder dem Studienpersonal</li> <li>• Prostatakrebs, der nur auf das Prostatabett oder unmittelbar angrenzendem Gewebe beschränkt ist</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 324 Studienzentren in 43 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A:</b> Orteronel + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednison (10 mg), 1x 5 mg, 2x täglich, 28 Tage-Zyklus, oral verabreicht</li> <li>• Orteronel (800 mg, Japan: 600 mg), 2x 200 mg, 2x täglich, 28 Tage-Zyklus, oral verabreicht</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednison (10 mg), 1x 5 mg, 2x täglich, 28 Tage-Zyklus, oral verabreicht</li> <li>• Placebo, 2x täglich, 28 Tage-Zyklus, oral verabreicht</li> </ul> <p><u>Follow up-Phase:</u> k. A.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einem prostataspezifischen Antigen (PSA)-Abfall <math>\geq 50\%</math> nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer ungünstigen Anzahl an zirkulierenden Tumorzellen (<math>\geq 5</math> Zellen/7,5 ml Blut)</li> <li>• Zeit bis zur Schmerzprogression pro schlimmsten Schmerzpunkt im <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF)</li> <li>• Veränderungen in der Verwendung von Opioid-Analgetika</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Zeit bis zur Docetaxel-Chemotherapie</li> <li>• Zeit bis zur Folgetherapien</li> <li>• Häufigkeit von skelettbezogenen Ereignissen</li> <li>• Zeit bis zum rPFS oder skelettbezogenen Ereignissen</li> <li>• Dauer des PSA-Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zur PSA-Progression</li> <li>• Objektive Gesamtansprechrates</li> <li>• Anteil der Patienten mit einem PSA-Abfall von <math>\geq 90\%</math> nach 12 Wochen und jedem Zeitpunkt der Studie gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Anteil der Patienten mit einem PSA-Abfall von <math>\geq 50\%</math> zu jedem Zeitpunkt der Studie, beginnend ab 4 Wochen nach Start mit der Studienmedikamentation</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Progression oder Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Die radiographischen Progression wurde definiert als das Auftreten von <math>\geq 2</math> neuen Läsionen in zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen im Abstand von mindestens 6 Wochen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gemäß der PCWG2-Kriterien und eine oder mehrere neue Weichgewebeläsionen oder viszerale Läsionen, die mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) gemäß RECIST, Version 1.1., identifiziert wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein zentrales Bildgebungszentrum überprüfte unabhängig die Aufnahmen und bestimmte für das Zielkriterium der Studie, ob eine Progression der radiologischen Erkrankung stattgefunden hat</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (1454) wurde so gewählt, um 900 Ereignisse des primären Zielkriteriums OS zu finden und eine <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,8 für das OS mit einer Power von 90 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,045 (2-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen OS war 5,5 Monate (27,5 vs. 22 Monate).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Bei 412 Ereignissen des Zielkriteriums rPFS war eine Interimsanalyse für das OS geplant. Gleichzeitig ist dies auch die protokollspezifische Endanalyse für das rPFS. Mit 412 radiologisch progressiven Krankheitsereignissen und einer exponentiellen Verteilungsannahme für die Zeit bis zur Progression der radiologischen Erkrankung oder Tod wird eine HR von 0,67 mit einer Power von 90 % und eine Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,005 (2-seitig) erreicht. Der angestrebte Unterschied im medianen rPFS war 3 Monate (9 vs. 6 Monate).</p> <p>Die fortschreitende Verfügbarkeit neuer alternativer Therapien entkräftete die ursprünglichen Studienannahmen hinsichtlich des mittleren OS. Daher wurde die geplante Interimsanalyse für das OS bei 600 Todesfällen geändert, um die endgültige Analyse für das OS (d.h. bei 67 % der ursprünglich geplanten 900 Todesfälle) zu erhalten, mit der Folge, dass die Power von 90% auf 76,6 % verringert wurde. Auf Basis dieser Daten wurde eine aktualisierte Analyse des rPFS durchgeführt.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Über ein zentrales <i>Interactive Voice Response System</i> (IVRS) erfolgte eine Kit-Zuordnung und Zuweisung einer festgelegten Probandennummer.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1 <b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (Europa, Nordamerika und übrige Welt)</li> <li>• Radiographische Krankheitsprogression zu Baseline (ja vs. nein)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> Randomisierung mittels IVRS <b>Allocation Concealment:</b> Patienten und Prüfer waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet <b>Durchführung der Zuteilung:</b> Zentrale Randomisierung per IVRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) unverblindet (Das unabhängige Datenüberwachungskomitee hatte einen Zugang zu nicht unmaskierten Daten für die Interimsanalyse und zur Überprüfung der Sicherheitsdaten)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip. <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unadjustiertes stratifiziertes <i>Cox</i>-Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit dem 95 % Konfidenzintervall (KI)</li> <li>• Stratifizierter log-rank Test</li> </ul> <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unadjustiertes stratifiziertes <i>Cox</i>-Modell zur Berechnung von HR mit dem 95 % Konfidenzintervall (KI)</li> <li>• Stratifizierter log-rank Test</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Adjustierte Analysen wurden für das Zielkriterium OS durchgeführt und das HR sowie 95 KI bestimmt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Orteronel + Prednison</b> a) n = 781 b) n = 784 c) n = 781 <b>B: Placebo + Prednison</b> a) n = 779 b) n = 770 c) n = 779
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: Orteronel + Prednison (n = 633)</b> • Unerwünschte Ereignisse (n = 206) • Krankheitsprogression (n = 164) • Einwilligung zurückgenommen (n = 95) • Beginn mit einer alternativen antineoplastischen Therapie (n = 62) • Protokollabweichung (n = 8) • <i>Lost to follow-up</i> (n = 3) • Symptomatische Verschlechterung (n = 50) • Andere Gründe (n = 45) <b>B: Placebo + Prednison (n = 641)</b> • Unerwünschte Ereignisse (n = 119) • Krankheitsprogression (n = 244) • Einwilligung zurückgenommen (n = 83) • Beginn mit einer alternativen antineoplastischen Therapie (n = 86) • Protokollabweichung (n = 8) • <i>Lost to follow-up</i> (n = 2) • Symptomatische Verschlechterung (n = 53) • Andere Gründe (n = 46)
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 10/2010 Ende der Studienaufnahme: 06/2012 Behandlung/Nachbeobachtung: • Behandlung: 10,1 Monate (Median in der Orteronel + Prednison Gruppe) • Nachbeobachtung: 20,7 Monate (Median in der Orteronel + Prednison Gruppe)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete bei 611 Todesfällen.
a: nach CONSORT 2010.		

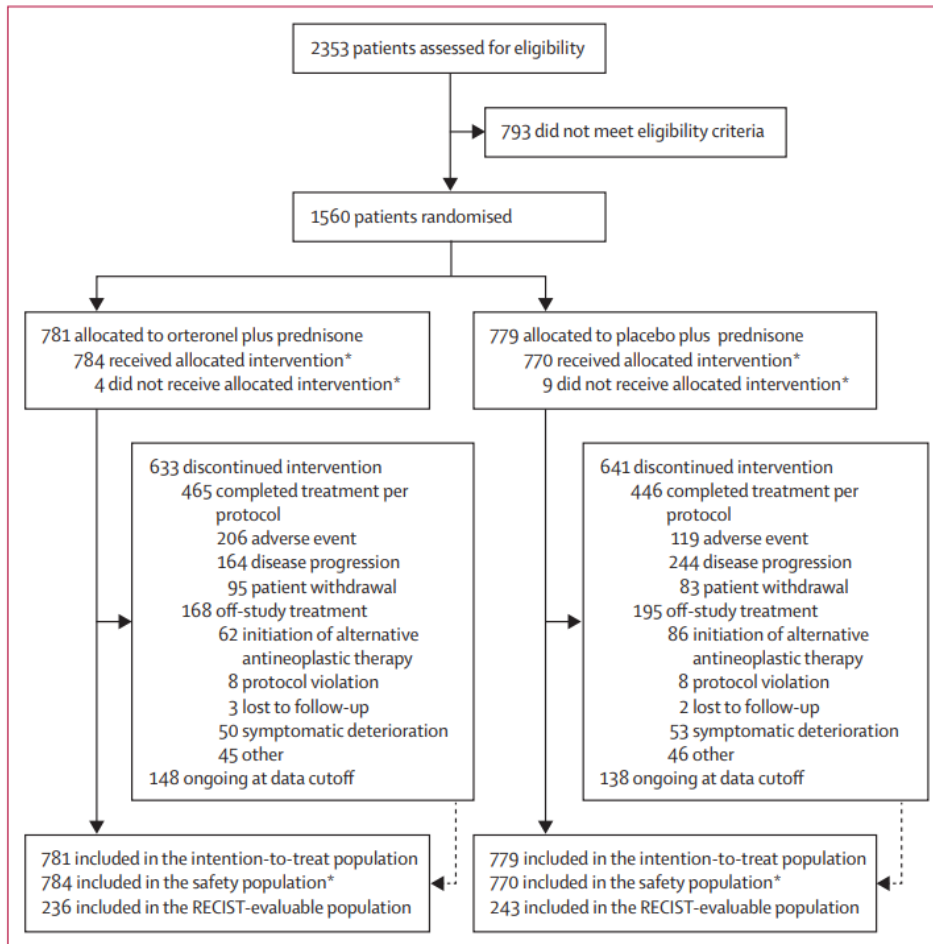


Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELM PC-5, NCT01193257, Fizazi et al. 2015

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung der Wirkung von Orteronel bei Patienten mit progressivem, metastasierten, kastrationsresistentem Prostatakrebs nach Docetaxel-Therapie <b>Hypothese:</b> k. A.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> doppelblind <b>Studienhorizont:</b> ca. 4,5 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebo-kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestalter von 18 Jahren</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata und radiographisch bestätigte Metastasierung mit Anzeichen für eine Progression der Erkrankung nach der Behandlung mit Docetaxel (<math>\geq 360 \text{ mg/m}^2</math> innerhalb von 6 Monaten) gemäß <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)</i>, Version 1.1., für Läsionen im Weichteilgewebe oder</li> <li>○ den <i>Prostate Cancer Working Group (PCWG)</i> Kriterien für Knochenerkrankungen und/oder</li> <li>○ ein Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA).</li> </ul> </li> </ul> Bei Intoleranz gegenüber Docetaxel oder progressive Erkrankung vor Erhalt von $360 \text{ mg/m}^2$ Docetaxel: Erhalt von

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥ 225 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel innerhalb von 6 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgische oder medizinische Kastration</li> <li>• Testosteron &lt; 50 ng/dl</li> <li>• PSA ≥ 2 ng/ml</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) von 0 - 2</li> <li>• Ausreichende renale, hämatologische, kardiovaskuläre und hepatische Funktion</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgegangene Behandlung mit Orteronel, Ketoconazol, Aminoglutethimid oder Abirateronacetat</li> <li>• Radioisotope Therapie/äußere Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis</li> <li>• Andere Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen</li> <li>• Andere Prostatakrebstherapien innerhalb von 2 Wochen</li> <li>• Dokumentierte Metastasen im zentralen Nervensystem</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 260 Studienzentren in 42 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A:</b> Orteronel + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orteronel (400 mg, in Japan: 300 mg), 2x pro Tag, oral verabreicht</li> <li>• Prednison (5 mg), 2x pro Tag, oral verabreicht</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo, 2x pro Tag, oral verabreicht</li> <li>• Prednison (5 mg), 2x pro Tag, oral verabreicht</li> </ul> <p><u>Follow up-Phase:</u> k. A.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> <li>• Abnahme des prostataspezifischen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antigens <math>\geq 50\%</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzansprechen</li> <li>• Ansprechen bewertet anhand von RECIST, Version 1.1</li> <li>• Zeit bis zur PSA-Progression</li> <li>• Dauer des Schmerzansprechens</li> <li>• Zeit bis zur Schmerzprogression</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Patienten ohne Todesnachweis zum Zeitpunkt der Analyse wurden ab dem Datum zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem welcher Zeitpunkt früher liegt</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Progression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt</li> <li>• Die radiographische Progression wurde unter Verwendung der <i>Prostate Cancer Working Group</i> (PCWG)-Kriterien und RECIST, Version 1.1., bewertet</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (1083) wurde so gewählt, um 639 Ereignisse des primären Zielkriterium OS zu finden und eine <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 1,32 für das OS mit einer Power von 90 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (2-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen OS war 3,8 Monate (15,8 vs. 12,0 Monate).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen wurden bei 320 und 426 Ereignissen des primären Zielkriteriums Gesamtüberleben geplant. Die zweite Interimsanalyse wurde beim Eintritt von 507 Ereignissen durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels <i>Interactive Voice</i>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Response System (IVRS)</i>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis: 2:1</b> <b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (Nordamerika, Europa und übrige Welt)</li> <li>• Schlimmster Schmerzscore nach <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF) (<math>\leq 4</math> vs. <math>&gt; 4</math>)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	k. A.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) k. A.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	/
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip. <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifiziertes <i>Cox</i>-Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit dem zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall (KI)</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul> <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifiziertes <i>Cox</i>-Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit dem zweiseitigen 95 % KI</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen werden für das OS, rPFS und unerwünschte Ereignisse dargestellt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Orteronel + Prednison</b> a) n = 734 b) n = 732 c) n = 734 <b>B: Placebo + Prednison</b> a) n = 365 b) n = 363 c) n = 365
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: Orteronel + Prednison (n = 583)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 190)</li> <li>• Krankheitsprogression (n = 130)</li> <li>• Einwilligungserklärung zurückgezogen (n = 95)</li> <li>• Behandlungsbeginn mit einer anderen antineoplastischen Therapie (n = 68)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 2)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 1)</li> <li>• Symptomatische Verschlechterung (n = 71)</li> <li>• Andere Gründe (n = 26)</li> </ul> <b>B: Placebo + Prednison (n = 306)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 75)</li> <li>• Krankheitsprogression (n = 81)</li> <li>• Einwilligungserklärung zurückgezogen (n = 25)</li> <li>• Behandlungsbeginn mit einer anderen antineoplastischen Therapie (n = 49)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 3)</li> <li>• Symptomatische Verschlechterung (n = 53)</li> <li>• Andere Gründe (n = 20)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 11/2010 Ende der Studienaufnahme: k. A. Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: 5,7 Monate (Median in der Orteronel + Prednison Gruppe)</li> <li>• Nachbeobachtung: 10,6 Monate (Median in der Orteronel + Prednison Gruppe)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

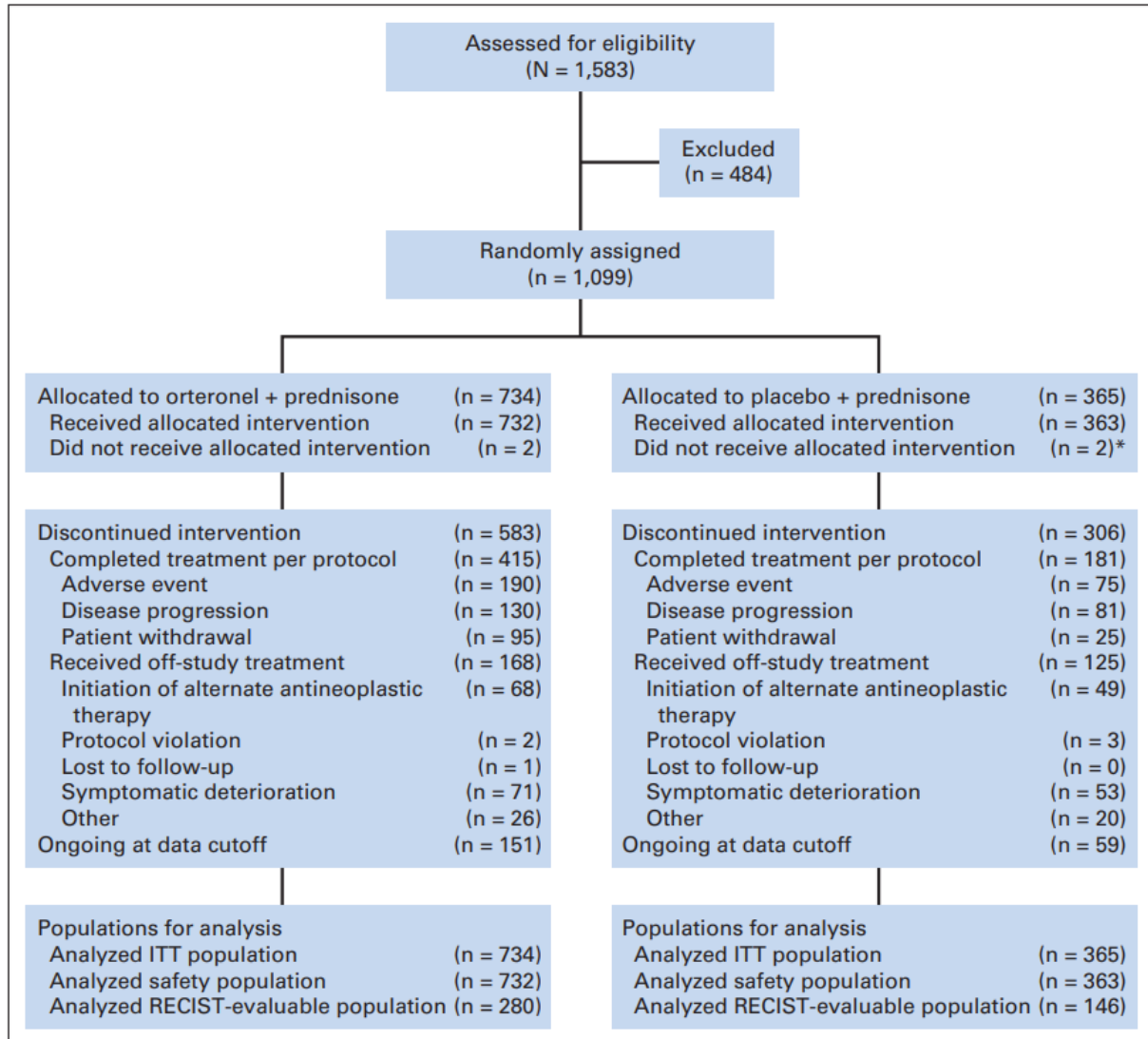


Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ERA 223, NCT02043678, Smith et al. 2019

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Radium-223 in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon im Vergleich zur Gabe von Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem, Chemotherapie-naivem, kastrationsresistentem Prostatakrebs und Knochenmetastasen</p> <p><b>Hypothese:</b> Die Kombination von Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon und Radium-223 verbessert in einem höheren Maß das symptomatische Überleben ohne skelettbezogene Ereignisse als ein alleiniger Wirkstoff</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> bis zu 7 Jahre</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebo-kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinisch oder chirurgisch kastrierte Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Histologisch bestätigter progressiver, asymptomatischer oder leicht symptomatischer, kastrationsresistenter Adenokarzinom der Prostata mit mindestens 2 Knochenmetastasen bei der Szintigraphie und keinen bekannten viszerale Metastasen oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hirnmetastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testosteronkonzentration im Blut &lt; 50 ng/dl (1,7 nmol/l)</li> <li>• Bei Patienten ohne Orchiektomie mussten vor der Randomisierung mindestens 4 Wochen einen Luteinisierendes-Hormon-Freisetzendes-Hormonagonist oder -antagonist erhalten und dies Therapie während der gesamten Studie fortsetzen</li> <li>• Patienten, die eine Antiandrogentherapie erhielten, mussten zur Studienaufnahme die Antiandrogentherapie absetzen und nach dem Absetzen eine prostataspezifische Antigenprogression aufweisen</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) von 0 oder 1</li> <li>• Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten</li> <li>• Ausreichende hämatologische, renale und hepatische Leberfunktion</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene zytotoxische Chemotherapie zur Behandlung eines kastrationsresistenten Adenokarzinoms</li> <li>• Vorangegangene Therapie mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</li> <li>• Unkontrollierter Bluthochdruck</li> <li>• Klinisch signifikante Herzerkrankungen</li> <li>• Vorangegangene Strahlentherapie (Hemibody); andere Strahlentherapien waren erlaubt, wenn die Patienten eine ausreichende Knochenmarkfunktion hatten</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 165 Studienzentren in 19 Ländern
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Behandlungsphase:</b></p> <p><b>A:</b> Radium-223 + Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radium-223 (55 kBq/kg), 4-wöchiges Intervall, intravenös verabreicht</li> <li>• Abirateronacetat (1000 mg), einmal täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prednison oder Prednisolon 5 (5 mg), zweimal täglich, oral verabreicht, nach der Radium-223-Behandlung</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo + Abirateronacetat +</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Prednison/Prednisolon <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo (55 kBq/kg), 4-wöchiges Intervall, intravenös verabreicht</li> <li>• Abirateronacetat (1000 mg), einmal täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prednison oder Prednisolon 5 (5 mg), zweimal täglich, oral verabreicht, nach der Placebo-Behandlung</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primäres Zielkriterium:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne symptomatische skelettbezogene Ereignisse</li> </ul> <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie</li> <li>• Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> <li>• Zeit bis zu Schmerzen</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> <b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b> <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <u>Radiologisches progressionsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (800 Patienten) wurde so gewählt, dass bei einer 1:1 Randomisierung ein 39 %iger Anstieg des symptomatischen Überlebens ohne skelettbezogene Ereignisse im Interventionsarm mit einer Power von 90 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (2-seitig) erreicht wird. Hierzu sind 389 Ereignisse notwendig. Der angestrebte Unterschied im geschätzten Median war 8,2 Monate (29,2 Monate vs. 21,0 Monate).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für das Zielkriterium Gesamtüberleben wurde eine Interimsanalyse gleichzeitig mit der finalen Analyse des Zielkriteriums Überleben ohne symptomatische skelettbezogene Ereignisse durchgeführt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über eine validierte <i>Interactive Response Technology</i> (IRT).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permutierte Block-Randomisierung (Blockgröße 4)</li> </ul> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie mit Denosumab vs. Bisphosphonat vs. keine Therapie zu Baseline</li> <li>• Gesamtkonzentration an Alkaline Phosphatase (&lt; 90 U/l vs. ≥ 90 U/l)</li> <li>• Geographische Region (Westeuropa, Nordamerika und Australien vs. Asien vs. Rest der Welt)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> Der Studiensponsor erstellte die computergenerierte Randomisierungsliste, die durch die Interactive response technology (IRT) zur Verfügung gestellt wurde.</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> Behandelnde Ärzte, Studienpersonal und Patienten waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Studiensponsor erstellte die computergenerierte Randomisierungsliste, die durch die IRT zur Verfügung gestellt wurde.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) verblindet b) verblindet c) k. A.</p> <p>Die Verblindung wurde vorgenommen, indem Placebo und Verum optisch nicht zu unterscheiden waren.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patienten in der Placebogruppe erhielten Injektionen mit farbloser Placebo-Lösung, die visuell nicht von der Radium-223-Lösung zu unterscheiden war.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse erfolgte nach dem</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Intention-to-Treat</i> (ITT) Prinzip</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaplan-Meier-Methode zur Bestimmung des medianen Gesamtüberlebens</li> <li>• Stratifiziertes <i>Cox Proportional Hazard</i> Modell zur Berechnung des Hazard Ratio (HR) und dem 95 % Konfidenzintervall (KI)</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse erfolgte nach dem ITT Prinzip</li> <li>• Kaplan-Meier-Methode zur Bestimmung des medianen Gesamtüberlebens</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	/
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>A:</b> Radium-223 + Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon</p> <p>a) n = 401 b) n = 392 (mindestens eine Dosis) c) n = 401</p> <p><b>B:</b> Placebo + Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</p> <p>a) n = 405 b) n = 394 (mindestens eine Dosis) c) n = 405</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>A:</b> Radium-223 + Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon (n = 304)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Progression (n = 88)</li> <li>• Radiologische Progression (n = 78)</li> <li>• Protokollbedingte Gründe (n = 53)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die nicht mit der Progression der klinischen Erkrankung zusammenhängen (n = 41)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die mit der Progression der klinischen Erkrankung zusammenhängen (n = 17)</li> <li>• Andere Gründe (n = 15)</li> <li>• Studienrücktritt (n = 11)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 1)</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo + Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon (n = 291)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Progression (n = 112)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologische Progression (n = 67)</li> <li>• Protokollbedingte Gründe (n = 45)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die nicht mit der Progression der klinischen Erkrankung zusammenhängen (n = 31)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die mit der Progression der klinischen Erkrankung zusammenhängen (n = 15)</li> <li>• Andere Gründe (n = 8)</li> <li>• Studienrücktritt (n = 12)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 1)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 03/2014 Ende der Studienaufnahme: 08/2016 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung ca. 6 Monate</li> <li>• Nachbehandlung: ca. 21 Monate (Median)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

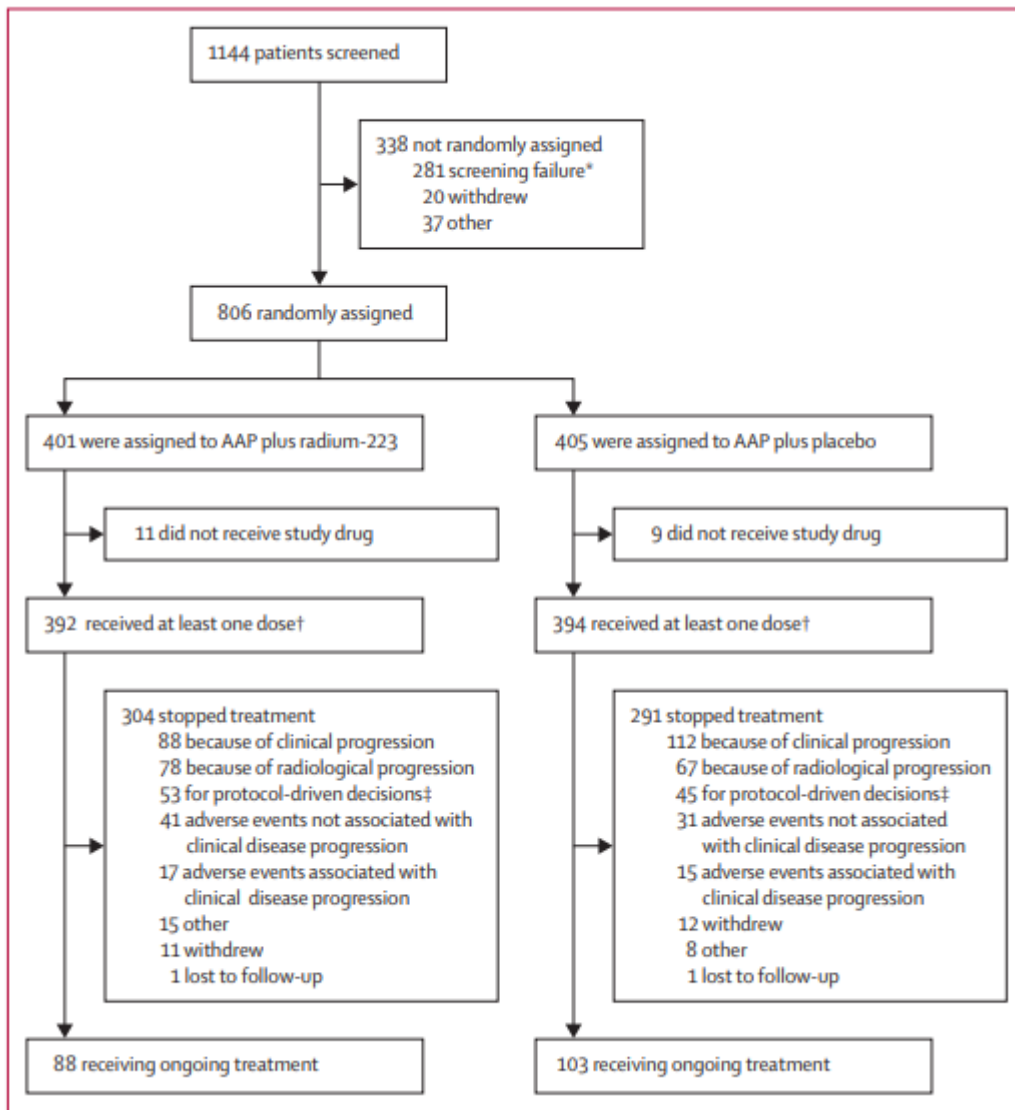




Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GETUG AFU 15 NCT00104715, Gravis et al. 2013

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Die Untersuchung des Effekts der Addition einer Docetaxel Behandlung zu einer Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit einem metastasierenden nicht-kastrierten Prostatakarzinom (Hormonsensitiv) mit Blick auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Docetaxel.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	Multizentrische (30 Zentren), internationale (2 Länder), randomisierte, Open-Label Phase III-Studie
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Zuteilungsverhältnis:</b> 1:1 auf den ADT + Docetaxel Arm und den ADT Arm <b>Design:</b> Zweiarmig, parallel <b>Verblindung:</b> Keine, Open-Label
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Krankheits-Charakteristika:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch bestätigtes, metastasierendes Prostata Karzinom</li> <li>• Messbare oder auswertbare Krankheit</li> <li>• Keine Hirn-Metastasen</li> </ul> <b>Patienten-Charakteristika:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 18 und älter, männlich</li> <li>• Performance Status: ECOG 0-2</li> <li>• Lebenserwartung: min. 3 Monate</li> <li>• Hämatopoetisch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- WBC <math>\geq 2,000/\text{mm}^3</math></li> <li>- Absolute Anzahl Neutrophiler <math>\geq 1,000/\text{mm}^3</math></li> <li>- Anzahl Thrombozyten <math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math></li> </ul> </li> <li>• Hepatisch:</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirubin <math>\leq 1.5</math> x über dem normalen Grenzwert des Normbereiches (Upper Limit of Normal, ULN) (2,5x normal wenn hepatische Metastasen vorhanden sind)</li> <li>- AST und ALT <math>\leq 1.5</math> x ULN (2,5x normal wenn hepatische Metastasen vorhanden sind)</li> <li>• Renal: Creatinin <math>\leq 150</math> <math>\mu\text{mol/L}</math></li> <li>• Kardiovaskulär: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine symptomatische Koronare Krankheit</li> <li>- Keine angeborene Herzinsuffizienz</li> <li>- Nicht als New York Heart Association Klasse III oder IV Kardiovaskuläre Krankheit eingestuft</li> <li>- Keine andere schwerwiegende kardiovaskuläre Krankheit</li> </ul> </li> <li>• Andere: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine schwerwiegende periphere Neuropathie</li> <li>- Keine aktive Infektion</li> <li>- Keine anderen Malignitäten innerhalb der letzten 5 Jahre ausgenommen Basalzellen Hautkrebs</li> <li>- Keine familiären, sozialen, geographischen oder psychologischen Situationen, die eine Studienteilnahme ausschließen würden</li> <li>- Keine anderen ernstzunehmenden Krankheiten, die eine Studienteilnahme ausschließen würden</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Vorherige oder zeitgleiche Therapien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biologische Therapie: nicht spezifiziert</li> <li>• Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine vorherige Chemotherapie für das metastasierende Prostatakarzinom</li> <li>- Vorherige Chemotherapie zulässig, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Chemotherapie wurde vor &gt; einem Jahr beendet; Prostata spezifisches Antigen (PSA)</li> </ul> </li> </ul>
--	--	---

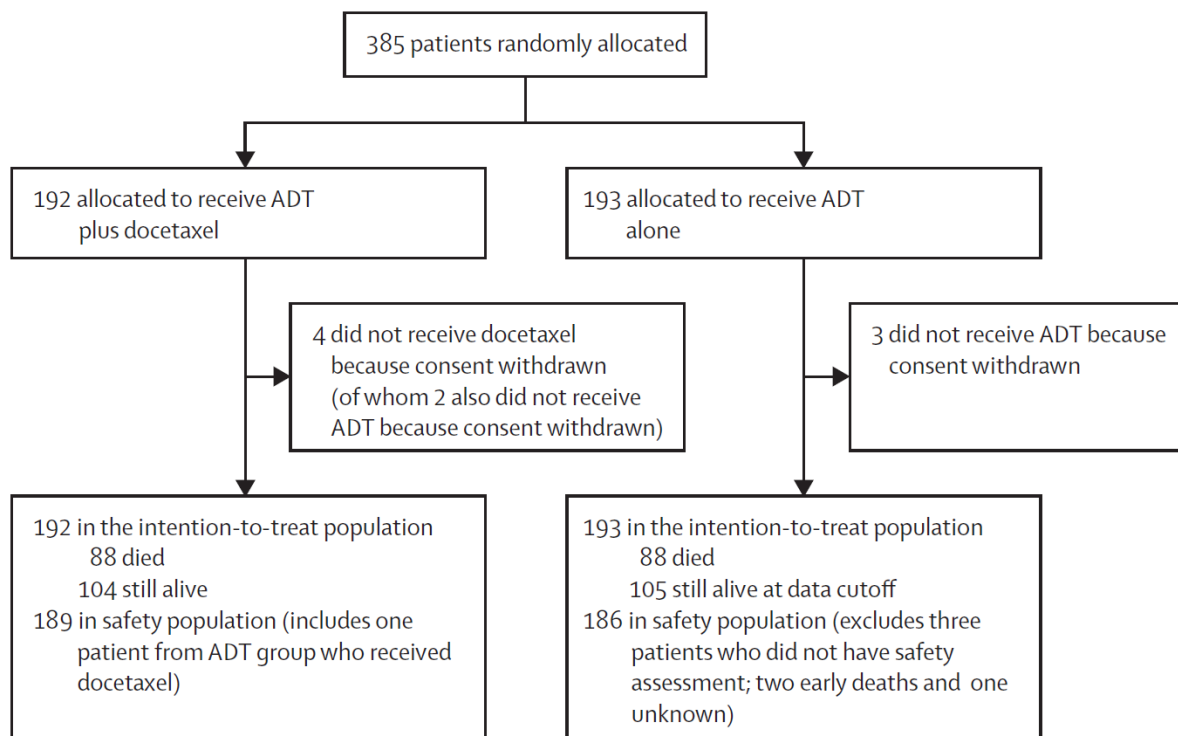
		<p>Level ist seitdem stabil; Keine Entwicklung von Metastasen innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokrine Therapie: Vorherige Hormontherapie innerhalb der letzten 2 Monate für das metastasierende Prostatakarzinom zulässig</li> <li>• Strahlentherapie: Es müssen mehr als 4 Wochen seit der letzten Strahlentherapie an metastasierenden Stellen vergangen sein</li> <li>• Operationen: Keine vorherige chirurgische Kastration zulässig</li> <li>• Sonstiges: Keine anderen zeitgleichen investigativen Substanzen</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt in 29 Zentren in Frankreich und einem Zentrum in Belgien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Interventionsgruppe:</b> <u>ADT</u> Therapie (Orchiektomie oder luteinisierendes Hormon freisetzende Hormon [LHRH] Agonisten allein oder in Kombination mit nicht-steroidalen Antiandrogenen)</p> <p>+ <u>Docetaxel</u> (75 mg/m<sup>2</sup> intravenöses Docetaxel in einer 250 cm<sup>3</sup> 5% Glucose Lösung im Laufe von einer Stunde am ersten Tag eines jeden 21-tägigen Zyklus. Die Behandlung mit Docetaxel dauerte bis zu 9 Zyklen, basierend auf der mittleren Exposition wie in TAX 327 trial,<sup>9</sup> beschrieben. In Falle einer Progression, nicht hinnehmbaren toxischen Effekten oder auf Forderung des Patienten, wurde die Behandlung vorzeitig eingestellt.</p> <p>Am Vorabend der Docetaxel Behandlung, am Tag der Infusion und am Folgetag wurde eine orale Prämedikation mit einem <u>Kortikosteroid</u> vorgenommen (8 mg Dexamethason oder äquivalent).</p> <p><b>Vergleichsgruppe:</b> <u>ADT</u> Therapie (Orchiektomie oder luteinisierendes Hormon freisetzende Hormon [LHRH] Agonisten allein oder in Kombination mit nicht-steroidalen Antiandrogenen)</p>

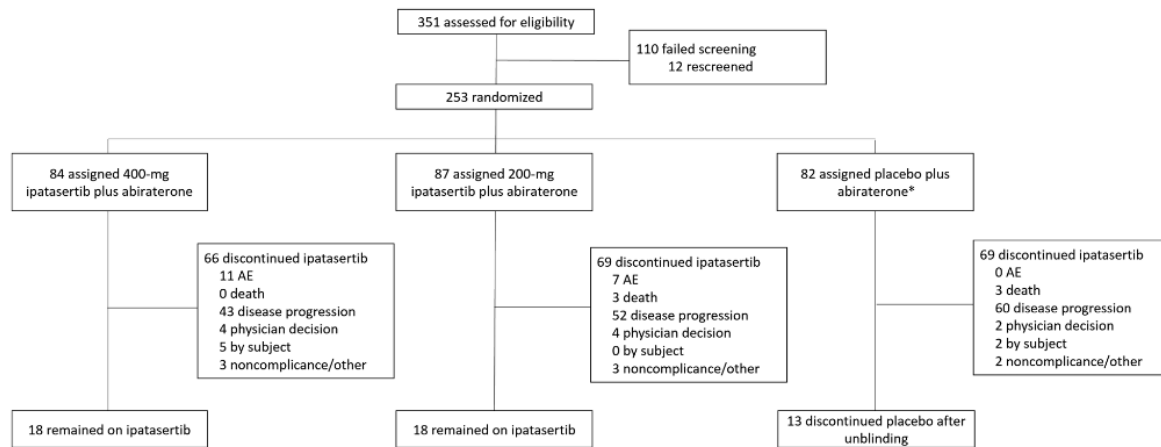
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben nach 36 Monaten (3 Jahre) Definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod, unabhängig der Ursache</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisches Progressions-freies-Überleben (cPFS, clinical Progression Free Survival) nach 24 Monaten</li> <li>• Zeit bis zur PSA Progression, Klinischen Progression oder bis zum Tod (biochemical Progression-Free Survival, bPFS)</li> <li>• Lebensqualität (Untersucht mit dem Selbst-Administrations Lebensqualitäts-Fragebogen C30, der European Organisation for Research and Treatment of Cancer.)</li> <li>• Behandlungskosten</li> <li>• Toxizität und Toleranz (Untersucht mit den üblichen Toxizitäts-Kriterien des Nationalen Krebs Institutes (Version 3))</li> <li>• Genexpressionsmuster des Tumors, gemessen von Biochips mit DNA und Gewebe Microarrays</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nein
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde mit 387 Patienten so geplant, um 146 Ereignisse für den primären Endpunkt zu finden und eine HR von 0,62 mit einer Power von 80% zu erreichen. Die Fallzahl Kalkulation erfolgte auf der Annahme, dass 65% der ADT + Docetaxel Gruppe und 50% der ADT Gruppe 36 Monate überleben würden. Dies geschah mit einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (zweiseitig) und einer festen 36-Monatigen Follow-Up Periode um die benötigten 146 Ereignisse aufzunehmen. Um die Anzahl der benötigten Ereignisse zu erreichen, entschied der Sponsor bei allen aufgenommenen Patienten ein Follow-Up zu machen bis zum Cutoff-Datum, dem 31. Juli

		2011. Patienten, die bis zum letzten Besuch oder zum 31. Juli 2011 kein Ereignis zeigten wurden zensiert.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für die 1:1 Randomisierung wurde eine dynamische Minimierung durchgeführt um das Ungleichgewicht zwischen den drei folgenden Kriterien auszugleichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorherige systemische Behandlung mit ADT</li> <li>- Chemotherapie für lokale Krankheit oder isoliertes ansteigendes PSA</li> <li>- Glass Modell (prognostizierende Faktoren um Subgruppen einzuteilen mit guter, mittlerer und schlechter Prognose)</li> </ul>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	k.A.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde durch klinische Research Organisationen durchgeführt und national zentralisiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Nicht verblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k.A.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalyse erfolgte nach dem Intention to Treat Prinzip. Die Safety Analysen basierten auf der, der Behandlung ausgesetzten Population. Die Verteilungen von Zeit-bis-zum-Event Variablen und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen (KI) wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Produktlimit Methode geschätzt. Die primäre Analyse zum Vergleich der

		<p>Behandlungsgruppen wurde mit dem log-rank Test durchgeführt. Angepasste und unangepasste Behandlungseffekte wurden mit dem Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Da die PSA-Progression eine zeitabhängige Kovariante ist, wurde eine 7-Monats-Landmark Analyse durchgeführt um den Effekt der PSA Progression auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Zudem wurde eine Landmark-Analyse mit bPFS durchgeführt, da cPFS im metastasierenden Prostatakarzinom schwer zu beurteilen ist und bPFS als spezifischer eingeordnet wurde als cPFS. Die Analysen wurden nach 7 Monaten durchgeführt um die Ergebnisse mit den Landmark-Analysen von Hussain und Kollegen vergleichen zu können. Das Follow-Up wurde mit der umgekehrten Zensur Methode geschätzt. Die Zeit-bis-zur-nachfolgenden-Behandlung wurde mit einem standardisierten deskriptiven Median über die eingeschränkte Population, die mindestens eine Behandlung erhalten hatte geschätzt. Die proportionale Hazard Annahme wurde mit der Grambusch und Therneau Methode getestet. Andere statistische Interferenzen wurden mit der <math>\chi^2</math> Statistik bewertet. Alle statistischen Analysen wurden mit R (Version 2.15.1) durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Post-hoc Subgruppenanalysen durchgeführt um zu beurteilen ob spezifische Baseline Charakteristika das Gesamtüberleben und bPFS beeinflussen.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Studienteilnehmer insgesamt: <b>385</b> Patienten</p> <p><b>ADT + Docetaxel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 192 randomisiert</li> <li>b) 188 behandelt</li> <li>c) 192 in der ITT Population, 189 in der Safety Population</li> </ul> <p><b>ADT allein</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 193 randomisiert</li> <li>b) 190 behandelt</li> <li>c) 193 in der ITT Population, 186 in der Safety Population</li> </ul>

<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>ADT + Docetaxel</b> Rücknahme der Einverständniserklärung: 4  <b>ADT allein</b> Rücknahme der Einverständniserklärung: 3
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme von 385 Patienten im Zeitraum vom 18. Oktober 2004 bis zum 31. Dezember 2008.  Das Follow-Up erfolgte bei allen aufgenommenen Patienten bis zum Datacut am 31. Juli 2011. Das mittlere Follow-Up lag bei 50 Monaten.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		





**Figure 1.** Trial profile. \*One patient was randomized to the placebo group but received 5 consecutive days of ipatasertib and therefore was assigned to ipatasertib 200 mg for safety analysis.

Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LATITUDE, NCT01715285, Fizazi et al. 2017

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Abirateron zusammen mit niedrig dosiertem Prednison in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) vs. Placebos für Abirateron und für Prednison in Kombination mit ADT bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem (innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung), metastasierten und hormonsensitiven (max. 3-monatige vorangegangene ADT-Behandlung) Prostatakarzinom und mit Hochrisiko-Prognosefaktoren.</p> <p><b>Hypothese:</b> Die Behandlung mit Abirateron zusammen mit Prednison verbessert das Gesamtüberleben (OS) bei Männern mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom und mit Hochrisiko-Prognosefaktoren.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> bis zu 5 Jahre</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Design:</b> zweiarstig, parallel, placebo-kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 2 (18.04.2014)</b></p> <p>Veränderung der statistischen Parameter aufgrund der geänderten Definition des zuvor sekundären Zielkriteriums radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) als primäres Zielkriterium (Begründung: Die Sterblichkeitsrate ist geringer als beim anfänglichen Protokolldesign angenommen): Veränderung der Fallzahl, der Rekrutierungsdauer, der Studiendauer, Beschreibung der statistischen Annahme der hypothetischen rPFS, <i>Hazard Ratio</i> (HR) und Anpassung der Zeitpunkte der zugehörigen Interimsanalysen und finalen Analyse.</p> <p><b>Amendment 3 (24.03.2016)</b></p> <p>Modifikation des Protokolltextes, um zu berücksichtigen, dass die erste Interimsanalyse für das primäre Zielkriterium Gesamtüberleben (OS) und die finale Analyse für das Zielkriterium rPFS gemeinsam stattfinden</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Gabe einer Einverständniserklärung</li> <li>• Männliche Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Neu diagnostiziertes metastasiertes Prostatakarzinom innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung mit histologisch oder zytologisch bestätigtem Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine oder kleinzellige Differenzierung</li> <li>• Fernmetastasen dokumentiert durch positiver Skelettszintigrafie oder Knochenläsionen durch Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)</li> <li>• Mindestens 2 der folgenden Hochrisikofaktoren: Gleason-Score von <math>\geq 8</math>; <math>\geq 3</math> Metastasen in der Skelettszintigrafie; messbare viszerale Metastasen (exklusive (exkl.) Lymphknoten) im CT- oder MRT (nach den <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST), Version 1.1)</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausreichende hämatopoetische, hepatische und Nierenfunktion</li> <li>• Der Patient ist in der Lage, Kapseln zu schlucken</li> <li>• Der Patient stimmt der protokolldefinierten Verwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung zu</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein einer medizinischen Situation, für die eine Prednison Gabe kontraindiziert ist oder für die mehr als 5 mg/Tag systemische Prednison Behandlung benötigt wird</li> <li>• Chronischer medizinischer Zustand der eine höhere systemische Kortikosteroid-Dosis als 5 mg Prednison pro Tag erfordert</li> <li>• Pathologischer Befund, der auf ein kleinzelliges Prostatakarzinom hindeutet</li> <li>• Bekannte Hirnmetastasen</li> <li>• Jegliche vorangegangene Pharmakotherapie, Strahlentherapie oder chirurgische Behandlung zur Behandlung eines metastasierenden Prostatakarzinoms mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bis zu 3 Monate ADT mit luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH)-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen vor Zyklus 1 Tag 1 (bei Patienten, die einen LHRH-Agonisten einnehmen, sind Antiandrogene innerhalb der ersten 2 Wochen nach Zyklus 1 Tag 1 erlaubt, jede weitere Anwendung ist unzulässig)</li> <li>○ Eine palliative Strahlentherapie oder chirurgische Therapie zur Behandlung von Symptomen aufgrund von Metastasen, wenn diese mindestens 28 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 lag. Alle unerwünschten Ereignisse, die mit diesen Behandlungen einhergehen, müssen bis zum Zyklus 1 Tag 1 mindestens auf Grad 1 zurückgegangen sein.</li> </ul> </li> <li>• Unkontrollierte Hypertonie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankung; Aszites oder Blutungsstörungen sekundär zu einer hepatischen Dysfunktion</li> <li>• Vorgeschichte einer adrenergen Dysfunktion</li> <li>• Klinisch signifikante Herzerkrankung belegbar durch Herzinfarkt, arterielle Thrombenbildung oder einer Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz in den letzten 6 Monaten, einer schweren oder instabilen Angina pectoris oder Herzerkrankung der Klasse II - IV nach der <i>New York Heart Association</i> (NYHA)-Klassifikation</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 236 Studienzentren in 36 Ländern in Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Kanada und Lateinamerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A:</b> Abirateron + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (1000 mg), 4 Tabletten á 250 mg, 1x täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prednison (5 mg), 1x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron-Placebo, täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prednison-Placebo, täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><u>Follow up-Phase:</u> k. A.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• rPFS</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinische oder pathologische Frakturen</li> <li>○ Kompression des Rückenmarks</li> <li>○ Palliative Strahlentherapie bei Knochenmetastasen</li> <li>○ Knochenchirurgie</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zur Progression des prostataspezifischen Antigens (PSA) nach den <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2</i> (PCWG2)-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur nächsten nachfolgenden Prostatakarzinom-Therapie</li> <li>• Zeit bis zur Initiierung der Chemotherapie</li> <li>• Zeit bis zur Schmerzprogression nach der <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF)</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Ansprechraten</li> <li>• Patientenberichtete Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesundheitszustand</li> <li>○ Schmerzfragebogen</li> <li>○ Funktionsfähigkeitsfragebogen</li> <li>○ Aktivitätseinschränkungsfragebogen</li> </ul> </li> <li>• Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression definiert durch das Auftreten einer Harnröhrenobstruktion oder einer Blasenauflassobstruktion</li> <li>• Prostatakrebs-spezifisches Überleben</li> <li>• Bestes Allgemeinansprechen nach RECIST, Version 1.1, bei Patienten mit messbarer Krankheit bei der Randomisierung</li> <li>• Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch (neuer Opiatgebrauch oder erhöhte Frequenz im Vergleich zum Zyklus 1 Tag <math>1 \geq 3</math> Wochen oral); 7 Tage parenteral</li> <li>• Ausmaß der Kastration, bestimmt anhand von Testosteronwerten über die Zeit</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zu einer radiographischen Progression nach Studiendefinition oder zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Die radiographische Progression wurde unter Verwendung der PCWG2-Kriterien und RECIST, Version 1.1., bewertet</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Amendment 2 (18.04.2014):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rPFS als co-primäres Zielkriterium definiert</li> <li>• Zielkriterium Zeit bis zur Verschlimmerung der Schmerzen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(anhand von BPI-SF) als sekundär eingestuft (vorher: explorativ)</p> <p><b>Amendment 4 (15.02.2017):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung sekundäres Zielkriterium Zeit bis zum nächsten skelettbezogenen Ereignis: Einschluss pathologischer Frakturen</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl (1200) wurde so gewählt, um 852 Ereignisse des primären Zielkriteriums OS zu finden und eine HR von 0,81 für das OS mit einer Power von 85 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,049 (2-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen OS war &gt; 7 Monate (40,75 vs. 7 Monate).</p> <p>Für das zweite primäre Zielkriterium rPFS sind 565 Ereignisse notwendig, um eine HR von 0,667 für das rPFS mit einer Power von 94 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,001 (2-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen rPFS war 10 Monate (30 vs. 20 Monate).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalysen</b></p> <p>2 Interimsanalysen: 1. nach ungefähr 50 % (~426 Todesfälle) und 2. nach ungefähr 65 % (~554 Todesfälle) Ereignissen und finale Analyse (~852 Todesfälle) zum primären Zielkriterium OS.</p> <p>Zum primären Zielkriterium rPFS nur eine finale Analyse zusammen mit der 1. OS-Interimsanalyse.</p> <p>Geplant ist, die 1. Interimsanalyse zum OS gemeinsam mit der finalen Analyse zum Zielkriterium rPFS durchzuführen. Der Zeitpunkt der 1. Interimsanalyse wird damit durch das Erreichen der erforderlichen Ereigniszahlen sowohl für OS als auch für rPFS bestimmt.</p> <p>Bei positivem Ergebnis einer der 2 geplanten Interimsanalysen zum OS ist ein Übergang in eine <i>Open-Label</i> Extensionsphase geplant.</p> <p>Aufgrund der beobachteten Verbesserung aller primären und sekundären Zielkriterien zugunsten von Abirateron zum Zeitpunkt der 1. Interimsanalyse entschied das <i>Independent Data and Safety Committee</i> (IDMC), dass die Studie entblindet wird und allen Patienten in der Placebo-Gruppe ein Crossover erlaubt ist. Da sich zum Zeitpunkt der Entblindung ein statistisch signifikanter</p>

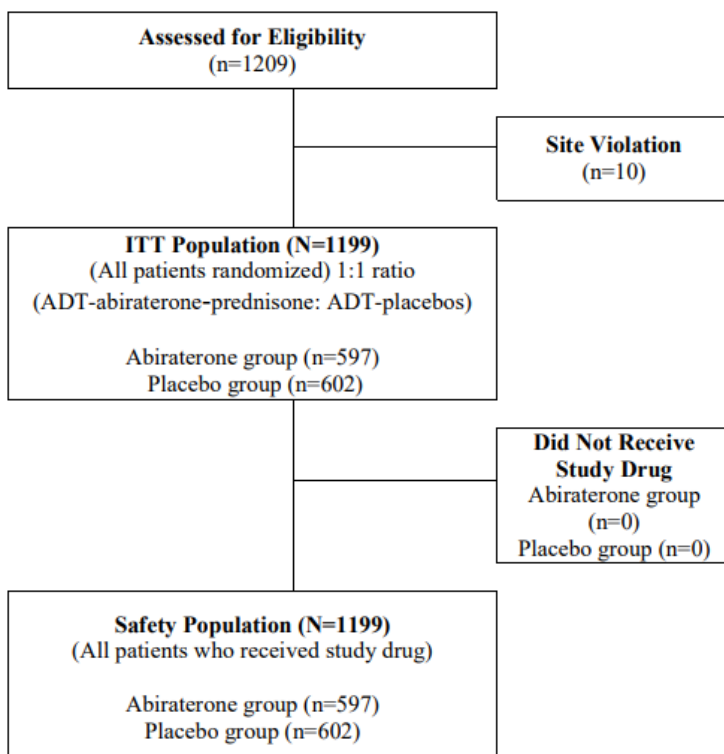
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterschied für das Zielkriterium OS findet, sind die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse als final zu betrachten.</p> <p><b>Vorzeitiger Studienabbruch</b></p> <p>Der Sponsor behält sich das Recht vor, die Studie jederzeit nach seinem Ermessen zu beenden bzw. bestimmte Studienzentren zu schließen. Zu den Gründen eines vorzeitigen Schließens eines Studienzentrums gehören u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Vorgehen des Prüfarztes entspricht nicht dem Protokoll, den Vorschriften des <i>Independent Ethics Committee</i> (IEC)/ <i>Institutional Review Board</i> (IRB) oder der lokalen Behörden, der durch den Sponsor definierten Vorgehensweise oder den GCP-Richtlinien</li> <li>• unzureichende Rekrutierungszahlen</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Permutierte Block-Randomisierung durch ein zentrales <i>Interactive Web Response System</i> (IWRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekrutierungsland</li> <li>• Viszerale Metastasen (ja vs. nein)</li> <li>• ECOG-PS (0 - 1 vs. 2)</li> </ul>
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p><b>Randomisierung:</b></p> <p>Nach Eignung zur Teilnahme an der Studie erfolgte die Randomisierung mittels IWRS.</p> <p><b>Allocation Concealment:</b></p> <p>Patienten, Ärzte und Individuen, die die Zielkriterien erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b></p> <p>Einmalige Zuordnung einer Identifikationsnummer, die in allen Studien-zugehörigen Dokumenten, inkl. dem elektronischen Prüfbogen</p>
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Nach Einschluss des Patienten durch den Prüfarzt im jeweiligen Studienzentrum findet die Randomisierung für alle Studienzentren über ein zentrales IWRS statt. Ein Land-für-Land-Randomisierungsschema mit permutierter Block-Randomisierung wird angewendet. Bei der Randomisierung teilt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		das IWRS jedem Patienten eine spezifische Patientenidentifikationsnummer zu.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p> <p>Patienten und Prüfarzte/Prüfpersonal sind in Bezug auf den Behandlungsarm verblindet. Die Randomisierungsdaten werden innerhalb des IWRS verwaltet, dabei ist eine Entblindung durch den Prüfarzt in bestimmten Situationen möglich und vorgesehen. Im Normalfall werden die Randomisierungsdaten erst nach dem Database-Lock offengelegt.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichungsart, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cox-Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit dem 95 % KI</li> <li>• Stratifizierter log-rank Test</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cox-Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit dem 95 % KI</li> <li>• Stratifizierter log-rank Test</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Folgende Subgruppenanalysen sind für die beiden primären Zielkriterien OS und rPFS geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• ECOG-PS</li> <li>• Gleason-Score</li> <li>• Baseline-Anzahl Knochenmetastasen</li> <li>• viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</li> <li>• Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, deren Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert</li> <li>• Region</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für das primäre Zielkriterium OS wurden vier Sensitivitätsanalysen durchgeführt: eine multivariate Analyse, eine <i>Inverse Probability of Censoring</i> (IPCW)-Analyse, eine zeitabhängige <i>Cox</i>-Regression und eine Analyse unter Zensierung von Patienten mit lebensverlängernder Medikation.</li> <li>• Bei der Analyse des BPI-SF wurde eine zusätzliche Analyse mit einem niedrigeren Schwellenwert für Patienten mit geringen oder keinen Schmerzen durchgeführt.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>A:</b> Abirateron + Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) n = 597</li> <li>b) n = 597</li> <li>c) n = 597</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) n = 602</li> <li>b) n = 602</li> <li>c) n = 602</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>A:</b> Abirateron + Prednison (n = 340)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression der Krankheit (n = 209)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 49)</li> <li>• Rückzug der Einverständniserklärung (n = 31)</li> <li>• Tod (n = 26)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes (n = 11)</li> <li>• Andere Gründe (n = 7)</li> <li>• Nichteinhaltung der Medikation (n = 4)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 3)</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo (n = 490)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression der Krankheit (n = 369)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 31)</li> <li>• Rückzug der Einverständniserklärung (n = 41)</li> <li>• Tod (n = 21)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes (n = 19)</li> <li>• Andere Gründe (n = 5)</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichteinhaltung der Medikation (n = 2)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 2)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 12/2013 Ende der Studienaufnahme: 12/2014 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: 24 Monate (Median in der Abirateron + Prednison Gruppe)</li> <li>• Nachbeobachtung: bis zu 5 Jahre (Median: 30,4 Monate in der Gesamtpopulation)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die doppelblinde Studiendurchführung erfolgte bis zur ersten Interimsanalyse des OS und der Analyse des rPFS mit einem klinischen Cut-off im Oktober 2016. Folglich wird die Studie entblindet (alle Patienten erhalten die aktive Prüfsubstanz) und es erfolgte ein Wechsel in die Extensionsphase.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		







Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung der Robustheit der <i>Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)</i> -Definition und des Zusammenhanges zwischen dem radiographischen progressionsfreien Überleben (rPFS) und dem Gesamtüberleben (OS) <b>Hypothese:</b> k. A.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> doppelblind <b>Studienhorizont:</b> 5 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebo-kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 18 Jahre und bereit sowie in der Lage an der Studienteilnahme einzuwilligen</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder kleinzelligen Eigenschaften</li> <li>• Laufende Androgendeprivationstherapie mit einem <i>Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)</i>-Analog oder bilaterale Orchiektomie (chirurgische oder medizinische Kastration)</li> <li>• Patienten, die keine bilaterale Orchiektomie hatten, müssen einen Plan zur Aufrechterhaltung einer wirksamen GnRH-Analoga Therapie für die Dauer der Studie haben</li> <li>• Serum Testosteron-Spiegel von <math>\leq 1,73</math> nmol/l (50 ng/dl) beim Screening</li> <li>• Bei Patienten, die eine Bisphosphonat-Therapie erhalten, muss die Dosierung seit mindestens 4 Wochen beständig</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sein</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressive Erkrankung bei Studienbeginn ist definiert als eines oder mehr der folgenden 3 Kriterien, die auftraten während der Patient eine Androgendeprivationstherapie erhielt <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Progression des prostataspezifischen Antigens (PSA), definiert durch mindestens 2 ansteigende PSA-Spiegel mit einem Intervall von mindestens einer Woche zwischen jeder Bestimmung. Patienten, die ein Anti-Androgen erhalten haben, müssen nach dem Absetzen eine Progression haben (<math>\geq 4</math> Wochen seit dem letzten Flutamid oder <math>\geq 6</math> Wochen seit dem letzten Bicalutamid oder Nilutamid). Der PSA-Spiegel beim Screening sollte <math>\geq 2 \mu\text{g/l}</math> (<math>2 \text{ ng/ml}</math>) betragen.</li> <li>○ Progression der Weichgewebeerkrankung gemäß der <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST), Version 1.1</li> <li>○ Progression der Knochenkrankheit gemäß PCWG2-Kriterien mit 2 oder mehr neuen Knochenläsionen beim Knochenscan</li> </ul> </li> <li>• Metastasierung dokumentiert durch Läsionen im Knochenscan oder messbare Weichgewebeteilerkrankungen in der Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT); Patienten, deren Krankheitsausbreitung auf regionale Beckenlymphknoten beschränkt sind, sind nicht geeignet</li> <li>• Keine vorangegangene zytotoxische Chemotherapie bei Prostatakrebs</li> <li>• Asymptomatisch oder leicht symptomatisch durch den Prostatakrebs (d.h. die Punktzahl im <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF) zur Frage Nr. 3 muss <math>&lt; 4</math> sein)</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) von 0 - 1</li> <li>• Geschätzte Lebenserwartung von <math>\geq 6</math> Monaten</li> <li>• Fähig das Studienmedikament zu schlucken und die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienanforderungen zu erfüllen</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Malignome in den letzten 5 Jahren, außer kurativ behandelte nicht-melanomatöser Hautkrebs</li> <li>• Gesamtzahl an Neutrophilen &lt; 1.500/μl oder an Thrombozyten &lt; 100.000/μl oder Hämoglobin &lt; 5,6 mmol/l (9 g/dl) zum Screening (Hinweis: Patienten haben möglicherweise innerhalb von 7 Tagen keine Wachstumsfaktoren oder innerhalb von 28 Tagen keine Bluttransfusionen mehr erhalten, nachdem die hämatologischen Laborwerte beim Screening ermittelt wurden)</li> <li>• Gesamtzahl an Bilirubin, Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) &gt; 2,5x höher die Obergrenze des Normalwerts beim Screening</li> <li>• Kreatinin &gt; 177 μmol/l (2 mg/dl) beim Screening</li> <li>• Albumin &lt; 30g/l (3,0 g/dl) beim Screening</li> <li>• Vorgegangener Anfall oder Zustand, der für einen Anfall prädisponiert ist; auch vorbekannter Bewusstseinsverlust oder vorübergehende Durchblutungsstörung innerhalb von 12 Monaten nach dem Einschluss (Tag 1)</li> <li>• Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten</li> <li>○ Unkontrollierte Angina pectoris innerhalb von 3 Monaten</li> <li>○ Kongestive Herzinsuffizienz der <i>New York Heart Association</i> (NYHA)-Klasse III oder IV oder vorangegangene kongestive Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, sofern nicht ein Echokardiogramm zum Screening oder ein MUGA-Scan innerhalb von 3 Monaten eine linksventrikuläre Auswurfraction von ≥ 45 % zeigt</li> <li>○ Vorgegangene klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie (d.h. ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläres</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Flimmern, <i>Torsades de Pointes</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorgegangene Mobitz II Herzblock 2. oder 3. Grades ohne permanenten Herzschrittmacher</li> <li>○ Hypotonie gekennzeichnet durch einen systolischen Blutdruck &lt; 86 mmHg beim Screening</li> <li>○ Bradykardie gekennzeichnet durch eine Herzfrequenz &lt; 50 Schläge/Min beim Screening Elektrokardiogramm</li> <li>○ Unkontrollierte Hypertonie gekennzeichnet durch einen systolischen Blutdruck &gt; 170 mmHg oder diastolischen Blutdruck &gt; 105 mmHg beim Screening</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Gastrointestinale Störungen, die die Resorption beeinflussen (z. B. Gastrektomie, aktive Ulkuskrankheit innerhalb der letzten 3 Monaten)</li> <li>● Größere Operation innerhalb von 4 Wochen nach dem Einschluss (Tag 1)</li> <li>● Verwendung von Opiat-Analgetika gegen Prostatakrebschmerzen innerhalb von 4 Wochen nach dem Einschluss (Tag 1)</li> <li>● Strahlentherapie für die Behandlung des Primärtumors innerhalb von 3 Wochen nach dem Einschluss (Tag 1)</li> <li>● Strahlen- oder Radionuklidtherapie zur Behandlung der Metastasen</li> <li>● Behandlung mit Flutamid innerhalb von 4 Wochen nach dem Einschluss (Tag 1)</li> <li>● Behandlung mit Bicalutamid oder Nilutamid innerhalb von 6 Wochen nach dem Einschluss (Tag 1)</li> <li>● Behandlung mit 5-I-Reduktasehemmern (Finasterid, Dutasterid), Östrogen, Cyproteron innerhalb von 4 Wochen nach dem Einschluss (Tag 1)</li> <li>● Behandlung mit systemischer biologischer Therapie bei Prostatakrebs (andere als zugelassene knochenbezogene Wirkstoffe und GnRH-Analogtherapie) oder andere Wirkstoffe mit Antitumoraktivität innerhalb von 4 Wochen nach dem Einschluss (Tag 1)</li> <li>● Vorgegangener progressiver Prostatakrebs unter Ketoconazol</li> <li>● Vorgegangene Verwendung oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem Prüfmittel, das die Androgensynthese blockiert (z. B. Abirateronacetat, TAK-700, TAK-683, TAK-448) oder auf den Androgenrezeptor wirkt (z. B. BMS 641988)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit MDV3100</li> <li>• Verwendung eines Prüfmedikamentes innerhalb von 4 Wochen nach dem Studieneinschluss (Tag 1)</li> <li>• Verwendung von pflanzlichen Produkten, von denen bekannt ist, dass sie eine hormonelle Aktivität gegen Prostatakrebs aufweisen oder den PSA-Spiegel senken (z. B. Sägepalme) oder systemische Kortikosteroide mit einem Äquivalent von über 10 mg Prednison innerhalb von 4 Wochen nach dem Einschluss (Tag 1)</li> <li>• Alle Zustände oder Gründe, die nach Ansicht des Prüfers, die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen an der Studie teilzunehmen, wodurch der Patient einem übermäßigen Risiko ausgesetzt wird oder die Interpretation der Sicherheitsdaten erschwert wird</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (multinational)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase</u>: k. A.  <u>Behandlungs-Phase</u>:  <b>A</b>: Enzalutamid (160 mg), täglich, oral verabreicht  <b>B</b>: Placebo, täglich, oral verabreicht  <u>Follow up-Phase</u>: k. A.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• rPFS</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen</li> <li>• Zeit bis zur Initiation der zytotoxischen Chemotherapie</li> <li>• Zeit bis zur PSA-Progression</li> <li>• PSA-Ansprechen <math>\geq 50\%</math></li> <li>• Beste allgemeine Weichgewebereaktion</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Auftreten von Schmerzen</li> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie (zytotoxisch oder hormonell)</li> <li>• PSA-Ansprechen <math>\geq 90\%</math></li> <li>• Charakterisierung der MDV3100-Exposition</li> <li>• Erhebung von pharmakokinetischen Daten</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum ersten objektiven Nachweis der radiographischen Progression, bewertet durch verblindete unabhängige Reviews oder Tod jeglicher Ursache innerhalb von 168 Tagen nach dem Absetzen der Behandlung, je nachdem was zuerst eintritt</li> <li>• Die radiographische Progression wurde unter Verwendung einer modifizierten Form der PCWG2-Kriterien für Knochenerkrankungen und RECIST, Version 1.1., für Weichgewebeerkrankungen bewertet</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (1680) wurde so gewählt, um 765 Ereignisse das primäre Zielkriterium OS zu finden und eine <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,815 für das OS mit einer Power von 80 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,049 (2-seitig) zu erreichen. Es wird eine Verlustrate von 5 % während des Follow-Up angenommen. Der angestrebte Unterschied im medianen OS war 6,4 Monate (34,4 vs. 28 Monate).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Permutierte Block-Randomisierung mittels <i>Interactive Voice Response System</i> (IVRS)/

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Interactive Web Response Systems (IWRS)</i>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1 <b>Stratifizierung nach:</b> • Studienzentren
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> Nach Eignung zur Teilnahme an der Studie erfolgte die Randomisierung. <b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Zielkriterien erfassten, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> Zentrale Randomisierung
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Bestätigung hat das Studienpersonal über IVRS/IWRS eine randomisierte, verblindete Zuteilung in die Behandlungsgruppe an Tag 1 vorgenommen.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) unverblindet Die Verblindung wurde vorgenommen, indem Placebo und Verum optisch nicht zu unterscheiden waren.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo-Präparat besteht aus Labrasol.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip. <u>Gesamtüberleben</u> • Unstratifiziertes <i>Cox</i> -Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit dem 95 % Konfidenzintervall (KI) • Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> • 2-seitiger unstratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von 0,001
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	/
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Enzalutamid</b> a) n = 872 b) n = 871 c) n = 872 <b>B: Placebo</b> a) n = 845 b) n = 844 c) n = 845
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: Enzalutamid (n = 504)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 1)</li> <li>• Tod (n = 17)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 1)</li> <li>• Studienrücktritt durch den Patienten (n = 21)</li> <li>• Krankheitsprogression (n = 355)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 49)</li> <li>• Andere Gründe (n = 60)</li> </ul> <b>B: Placebo (n = 783)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod (n = 7)</li> <li>• Studienrücktritt durch den Patienten (n = 40)</li> <li>• Krankheitsprogression (n = 577)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 51)</li> <li>• Andere Gründe (n = 108)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 09/2010 Ende der Studienaufnahme: 09/2012 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: solange der Patient die Studienmedikation toleriert</li> <li>• Nachbeobachtung: bis zu 5 Jahre</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		



Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STAMPEDE, NCT00268476

<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Ziel der Untersuchung ist der Vergleich des klinischen Nutzens und der Sicherheit von Docetaxel zusammen mit Prednisolon in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) bei erwachsenen, männlichen Patienten, die eine dauerhafte ADT bei einem metastasierten oder nicht-metastasierten Prostatakarzinoms erhalten sollen.</p> <p><b>Hypothese:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> offen</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ca. 9 Jahre</p> <p><b>Design:</b> <i>Multi-Arm Multi-Stage (MAMS)</i>, parallel, kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> II und III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Überarbeitung der Studie und Ergänzung weiterer Interventionen ab 2011 (u. a. Abirateron). Erweiterung des Behandlungsstandards ADT im Studienverlauf, d.h. ab Protokoll 14.0 (Dezember 2015) von einer alleinigen ADT durch Einsatz von <i>Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon (LHRH)-Analoga</i> oder -Antagonisten oder einer bilateralen Orchidectomie, hin zur Möglichkeit der Radiotherapie (ab September 2011 für nicht metastasierte Patienten) und zusätzlich einer Chemohormontherapie mit Docetaxel (Februar 2014 für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten).
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b> Männlich und beide Kriterien des 1. Punktes oder mindestens ein Kriterium des 2. oder 3. Punktes sowie alle des 4. Punktes erfüllen</p>

		<p>1. High-Risk neu diagnostiziertes nicht-metastasiertes Lymphknoten-negatives Prostatakarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens zwei von: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T-Kategorie T3/4</li> <li>○ Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Konzentration <math>\geq 40</math> ng/ml</li> <li>○ Gleason Summenscore 8 - 10</li> </ul> </li> <li>• Absicht einer Behandlung mit einer Strahlentherapie (außer es gibt eine Kontraindikation, eine Befreiung kann nach Rücksprache mit dem <i>Clinical Trials Unit</i> (CTU) vorab beantragt werden)</li> </ul> <p>ODER</p> <p>2. Neu diagnostiziertes, metastasiertes oder Lymphknoten-positives Prostatakarzinom mit mindestens ein von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens eins von: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stadium T<sub>alle</sub> N1 M0</li> <li>○ Stadium T<sub>alle</sub> N<sub>alle</sub> M1<sup>1</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>ODER</p> <p>3. Vorangegangene Therapie mit einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie, jetzt rezidiert (Vorangegangene Hormontherapie für ein lokalisierendes Krankheitsstadium muss mindestens 12 Monate vorher abgeschlossen worden sein und nicht länger als 12 Monate andauern)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens eins von: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PSA <math>\geq 4</math> ng/ml und ansteigend mit einer Verdopplungszeit von weniger als 6 Monaten</li> <li>○ PSA <math>\geq 20</math> ng/ml</li> <li>○ N1</li> <li>○ M1</li> </ul> </li> </ul> <p>UND</p> <p>4. Zusätzlich müssen alle Patienten folgende Kriterien erfüllt haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata</li> <li>• Absicht einer Behandlung mit einer langfristigen ADT</li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandelnder Arzt und Patient sollten sich entschieden haben ob Docetaxel zum Behandlungsstandards vor der Randomisierung gehören sollte.</li> <li>• Geeignet für alle Behandlungen nach Protokoll und Nachsorgeuntersuchungen, <i>World Health Organisation Performance Status</i> (WHO-PS) 0 - 22</li> <li>• Patient hat die entsprechenden Untersuchungen vor der Randomisierung abgeschlossen</li> <li>• Adäquate hämatologische Funktion: Anzahl Neutrophiler Granulozyten <math>&gt; 1.5 \times 10^9/l</math> und Thrombozyten <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Adäquate Nierenfunktion mit einer geschätzten Globulären Filtrations-Rate (GFR) <math>&gt; 30 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2</math></li> <li>• Unterschriebene Einverständniserklärung</li> <li>• Bereitschaft und Verpflichtung den Nachuntersuchungen nachzukommen (Nachuntersuchungs-Dokumentationsbogen)</li> <li>• Nutzung von effektiven Verhütungsmethoden</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Vorangegangene systemische Therapie für ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Prostatakarzinom, welches nicht in im vorherigen gelistet wurde</li> <li>1. Hirnmetastasen oder leptomenigeale Erkrankung</li> <li>2. Abnormale Leberfunktionen definiert durch eines aus Folgendem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum-Bilirubin-Konzentration <math>\geq 1,5 \times</math> des oberen Normalbereichs (ausgenommen sind Patienten mit Gilbert-Meulengracht Syndrom, bei dem die Obergrenze der Serum- Bilirubinkonzentration bei <math>51,3 \mu\text{mol/l}</math> oder <math>3 \text{ mg/dl}</math> liegt)</li> <li>○ Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) <math>\geq 2,5 \times</math> des oberen Normalbereichs</li> </ul> </li> <li>3. Jegliche andere vorangegangene oder bestehende bösartige Erkrankung,</li> </ol>
--	--	--

		<p>gemäß Beurteilung des behandelnden Arztes, die zu einer Beeinträchtigung der Studienbehandlung oder - Beurteilung führen könnte</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Jegliche Operation (z. B. transurethrale Prostatektomie) die innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen durchgeführt wurde</li> <li>5. Patienten mit signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen, einschließlich folgender: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwere/instabile Angina</li> <li>○ Herzinfarkt innerhalb von weniger als 6 Monaten vor Randomisierung</li> <li>○ Arterielle Thrombose innerhalb von weniger als 6 Monaten vor Randomisierung</li> <li>○ Klinisch signifikante Herzinsuffizienz gemäß der <i>New York Heart Association (NYHA)</i>-Klassifizierung Klasse II - IV mit Behandlungsbedarf</li> <li>○ Hirngefäßerkrankung (z. B. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke) innerhalb von weniger als 2 Jahren vor Randomisierung</li> <li>○ Jegliche andere signifikante kardiovaskulären Erkrankungen, die den Patienten, nach Einschätzung des untersuchenden Arztes, als ungeeignet für eine der Studienbehandlungen erklärt</li> </ul> </li> <li>6. Vorangegangene Chemotherapie beim Prostatakarzinom</li> <li>7. Vorherige, langfristige Hormontherapie vor der Randomisierung</li> <li>8. Vorangegangene systematische Behandlung des Prostatakarzinoms (ausgenommen eine ADT oder einer Abirateron-Behandlung im Rahmen des Behandlungsstandards) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NYHA-Klassifizierung kann Anhang 1 des Studienprotokolls entnommen werden</li> <li>○ Ausgenommen Teilnehmern die Doxetaxel im Rahmen eines Behandlungsstandards erhalten.</li> </ul> </li> </ol>
--	--	--



		Zur Randomisierung für den „Metformin Vergleich“ und den „Transdermalen Oestradiol Vergleich“ sind spezifische Einschlusskriterien festgelegt, die für die hier relevanten Behandlungsarme nicht von Bedeutung sind.
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Plattformstudie mit > 100 Studienzentren im Vereinigten Königreich und in der Schweiz
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p>Im folgenden Verlauf wird lediglich der Vergleich zwischen dem Vergleichsarm A und den Interventionsarmen C und G herangezogen, da allein diese für die Fragestellung relevant sind.</p> <p><b>Arm A:</b> Behandlungsstandard (Aktiver Vergleichsarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADT, mindestens 2 Jahre</li> <li>• Strahlentherapie, 6 - 9 Monate bei knotennegativer, nicht-metastasierender Erkrankung, optional bei knotenpositiven, nicht-metastasierten Erkrankungen</li> </ul> <p><b>Arm C:</b> Docetaxel + ADT + Prednisolon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>), alle 3 Wochen über 6 Zyklen, intravenös</li> <li>• ADT, mindestens 2 Jahre</li> <li>• Prednisolon (10 mg), täglich, über 21 Tage</li> </ul> <p>Allgemein</p> <p>Die Behandlung wurde für zwei Jahre bzw. bis zum Auftreten einer ersten radiologischen, klinischen oder PSA-Progression fortgeführt.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne Therapieversagen</li> <li>• Kosteneffektivität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Anzahl der Teilnehmer mit Behandlungs-assoziierten Nebenwirkungen</li> <li>• Skelettbezogene Ereignisse</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemisches Versagen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Lymphknoten Progression</li> <li>• Fernmetastasen</li> <li>• Progressionsbedingte Folgebehandlungen</li> <li>• Krankheitsspezifisches Überleben</li> <li>• Nicht-Prostatakarzinom bedingter Tod</li> <li>• Metabolische Effekte</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Ursache</li> </ul> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zur Neuerkrankung/Progression oder zum Tod durch Prostatakarzinom</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Studienverlauf der Studie STAMPEDE fanden keine Veränderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn statt. Lediglich eine Änderung des Studiendesigns in Form von zusätzlichen Interventionsarmen wurde ab 2011 eingeführt.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Untersuchung des Vergleiches zwischen Arm A und Arm C erfolgte keine formale Stichprobengrößenberechnung. Unter der Annahme eines medianen Überlebens ohne Therapieversagen von 2 Jahren und eines medianen Gesamtüberlebens zwischen 4 und 5 Jahren für ADT zielte die Studie auf eine relative Differenz von 25 % zwischen dem Interventionsarm und der Kontrollgruppe sowohl für das Überleben ohne Therapieversagen (Hazard Ratio (HR) von 0,75 für das Behandlungsversagen) als auch für das Gesamtüberleben (HR von 0,75 für Tod) ab. Die Hauptanalyse für den Vergleich der Intervention mit der Kontrolle zum Gesamtüberleben konnte nach dem Auftreten von etwa 400 Todesfällen für den Docetaxel-Vergleich in der Kontrollgruppe bei 90 % Power und einem einseitigen Alpha-Wert von 2,5 % durchgeführt werden. Die Hauptanalyse wurde adjustiert für 3 zwischenzeitliche

		Lack-of benefit Analysen für das Überleben ohne Therapieversagen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Formale Interimsanalysen der akkumulierten Daten finden in regulären Intervallen (anzunehmen jährlich) statt. Die Analyse wird durch das Studienteam des Vereinigten Königreichs der <i>Medical Research Council (MRC) CTU</i> durchgeführt und das <i>Independent Data Monitoring Committee (IDMC)</i> geprüft. Das IDMC wird um eine Empfehlung gebeten, ob die akkumulierten Studiendaten zusammen mit den Ergebnissen anderer relevanter Studien die Richtlinien des Studienabbruchs hinsichtlich der Aktivitätsstufen I - III erfüllen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral per Telefon unter Verwendung eines computergestützten Algorithmus durchgeführt, der von der MRC CTU am UCL entwickelt und gepflegt wurde.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 70 vs. &gt; 70 Jahre)</li> <li>• Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja vs. nein)</li> <li>• Geplante Strahlentherapie (ja vs. nein)</li> <li>• Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv)</li> <li>• <i>World Health Performance Status</i> (0 vs. 1 oder 2 [auf einer Skala von 0 bis 4, mit höheren Zahlen als steigende Anzahl an Einschränkung])</li> <li>• ADT-Typ</li> <li>• Gebrauch von Aspirin (regulär, vs. langfristig)</li> <li>• Gebrauch eines nichtsteroidalen Antirheumatika (ja vs. nein)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b></p> <p>Die Randomisierung wurde zentral per Telefon unter Verwendung eines computergestützten Algorithmus durchgeführt, der von der MRC CTU an der <i>University College London (UCL)</i> entwickelt und gepflegt wurde.</p>

		<p><b>Allocation Concealment:</b> Es handelt sich um eine Open-label-Studie, da eine Maskierung der Behandlungszuordnung als nicht praktikabel erachtet wurde.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch die MRC CTU am UCL.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) unverblindet b) unverblindet c) unverblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	/
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysen werden auf Basis der <i>Intention To Treat</i> (ITT) Population bzw. für die Verträglichkeit auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. <u>Gesamtüberleben:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardisierter, unadjustierter Log-Rank Test</li> <li>• Stratifiziertes Cox-Modell zur Ermittlung des HR und 95 % Konfidenzintervall (KI), Stratifizierung nach Randomisierungs-Strata</li> </ul> <u>Progressionsfreies Überleben:</u> k. A.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Zielkriterien OS und Überleben ohne Therapieversagen werden Subgruppenanalysen durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	<p><b>Vergleich Arm A und Arm C:</b> <b>Arm A:</b> Behandlungsstandard (Aktiver Vergleichsarm)</p> a) 1184 b) 1282 c) 1184

	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>Arm C:</b> Docetaxel + ADT + Prednisolon a) 592 b) 551 c) 592
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Vergleich Arm A und Arm C:</b> <b>Arm A:</b> Behandlungsstandard (Aktiver Vergleichsarm) (n = 490) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebend, aber keine Daten im letzten Jahr erhoben (n = 75)</li> <li>• Tod (n = 415)</li> </ul> <b>Arm C:</b> Docetaxel + ADT + Prednisolon (n = 215) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebend, aber keine Daten im letzten Jahr erhoben (n = 40)</li> <li>• Tod (n = 175)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<b>Arm A:</b> Behandlungsstandard (Aktiver Vergleichsarm) Beginn der Studienaufnahme: 10/2005 Ende der Studienaufnahme: laufende Rekrutierung <b>Arm C:</b> Docetaxel + ADT + Prednisolon Beginn der Studienaufnahme: 10/2005 Ende der Studienaufnahme: 03/2013
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie STAMPEDE wurde bisher noch nicht beendet. Die Rekrutierung für den Arm C ist bereits abgeschlossen, da die geplante Rekrutierungszahl erreicht wurde.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

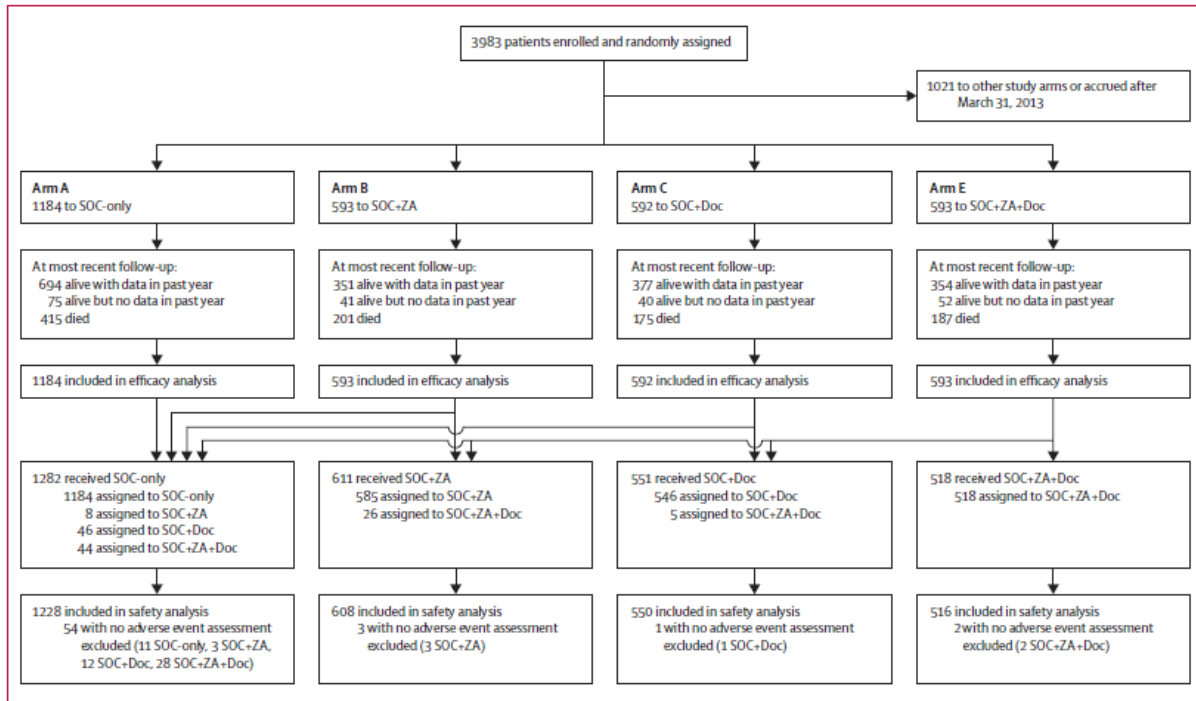


Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT00385827, Fizazi et al. 2012

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Ziel war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Siltuximab plus Mitoxantron/Prednison im Vergleich zu Mitoxantron/Prednison allein bei Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom.</p> <p><b>Hypothese:</b> k. A.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> offen</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ca. 2 Jahre</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, parallel</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> II</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata</li> <li>• Radiologisch bestätigte Metastasen</li> <li>• <math>\geq</math> 6 Wochen Behandlung mit einer vorherigen Chemotherapie auf Docetaxel-Basis</li> <li>• Krankheitsprogression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der vorherigen Docetaxel-basierten Chemotherapie, bestimmt durch das prostataspezifische Antigen (PSA) <math>\geq</math> 5,0 ng/ml beim Screening oder radiologische Evidenz (Knochenscan)</li> <li>• Orchiektomie oder Testosteron <math>&lt;</math> 50 ng/dl durch pharmakologische/chemische Kastration, mindestens 4 Wochen nach vorheriger Krebstherapie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine vorherige Siltuximab- oder Mitoxantron-Behandlung</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) <math>\leq 2</math></li> <li>• Normale Organfunktion einschließlich linksventrikulärer Auswurfraction</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Metastasen des zentralen Nervensystems</li> <li>• Vorgegangene kürzliche Malignität (Prostatakrebs ausgeschlossen)</li> <li>• Schwere gleichzeitige Erkrankung oder unkontrollierte Erkrankung</li> <li>• Bisphosphonat-Therapie, die weniger als 6 Wochen vor der ersten Studiendosis eingeleitet wurde</li> <li>• Therapie mit mehr als einer Linie systemischer Chemotherapie</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch an 31 Orten
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p>A: Mitoxantron/Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitoxantron-Infusion (12 mg/m<sup>2</sup>) alle 3 Wochen (<math>\leq 10</math> Zyklen)</li> <li>• Prednison (5 mg), 2x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p>B: Siltuximab + Mitoxantron/Prednison</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Siltuximab-Infusion (6 mg/m<sup>2</sup>) alle 2 Wochen</li> <li>• Mitoxantron-Infusion (12 mg/m<sup>2</sup>) alle 3 Wochen (<math>\leq 10</math> Zyklen)</li> <li>• Prednison (5 mg), 2x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><u>Follow up-Phase:</u> k. A.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit</li> <li>• Zeit bis zur klinischen Verschlechterung</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• PSA-Antwort</li> <li>• Pharmakodynamischen Biomarker-Antworten (z. B. C-reaktives Protein [CRP])</li> </ul>

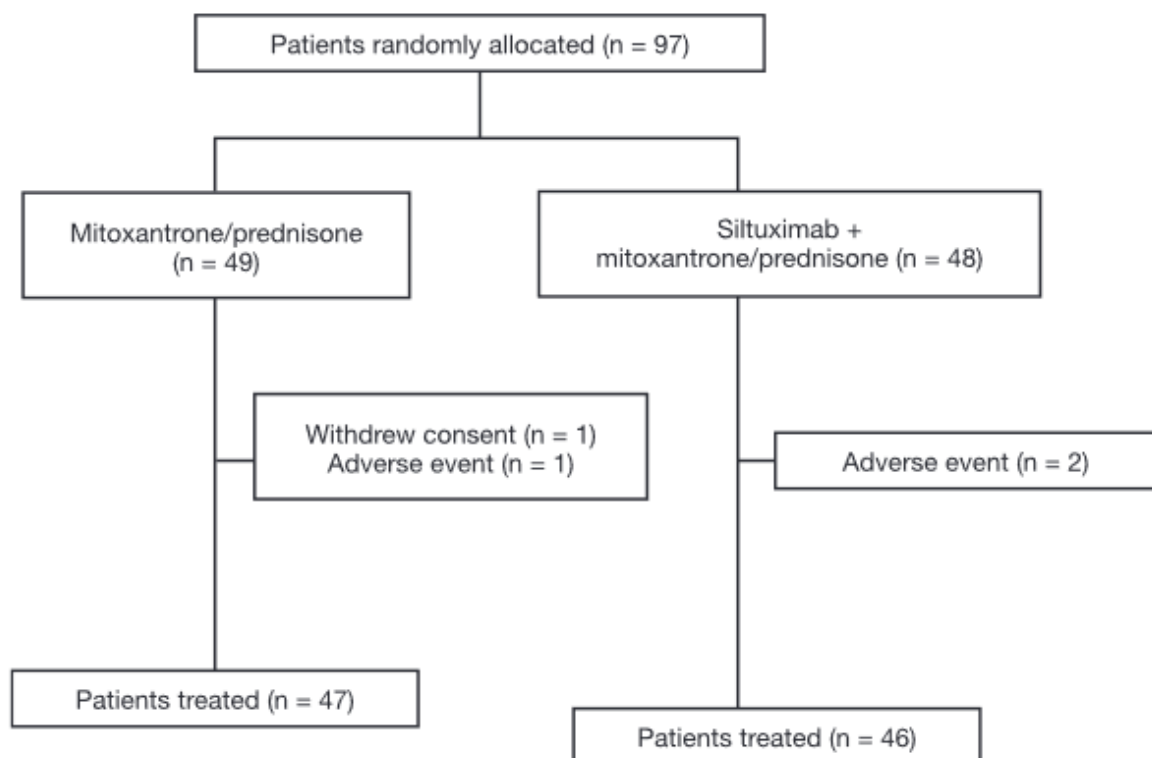


Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Explorative Zielkriterien:</b> k. A.</p> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b> <u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von Beginn der Behandlung und/oder Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Für Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurde das OS beim letzten Kontaktdaten zensiert.</li> </ul> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Zeichen eines Progresses (mindestens eine Vergrößerung des längsten Durchmessers der Läsionen um mindestens 20 %, wobei als Referenz der kleinste Durchmesser seit Beginn der Behandlung herangezogen wird oder das Auftreten mehrerer neuer Läsionen gemäß <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST) oder drei oder mehr neue Skelettläsionen beim Knochenscan mit Bestätigung des zweiten Knochenscans oder mit klinischer Verschlechterung) oder Tod</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	/
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die primäre Analyse sollte durchgeführt werden, wenn 112 PFS-Ereignisse aufgetreten waren und alle laufenden Patienten mindestens 6 Monate lang behandelt worden waren. Unter der Annahme einer 70 %igen Verbesserung des medianen PFS des Kombinationsarms über dem Kontrollarm hatte die Studie eine Power von mindestens 80 %, um eine statistische Signifikanz bei einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 unter exponentieller Verteilung für PFS zu erreichen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1 <b>Stratifizierung:</b> k. A.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) unverblindet b) unverblindet c) unverblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Vergleich der Überlebensdauer durch Log-Rank-Test</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Mitoxantron/Prednison</b> a) n = 49 b) n = 47 c) n = 49 <b>B: Siltuximab +Mitoxantron/Prednison</b> a) n = 48 b) n = 46 c) n = 48
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: Mitoxantron/Prednison (n = 2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 1)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen (n = 1)</li> </ul> <b>B: Siltuximab +Mitoxantron/Prednison (n = 2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (n = 2)</li> </ul>
14	Aufnahme/Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 10/2006 Ende der Studienaufnahme: 02/2008 Behandlung/Nachbeobachtung: k. A. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: Siltuximab ca. 2 Monate (Median); Mitoxantron/Prednison ca. 3 Monate (Median in beiden Gruppen)</li> <li>• Nachbeobachtung: k. A.</li> </ul>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Der Einschluss in die Studie wurde durch das <i>Independent Data Monitoring Committee</i> (IDMC) vorzeitig gestoppt, nachdem ein Ungleichgewicht bei den Patientencharakteristika (zugunsten der Mitoxantron/Prednison Gruppe) festgestellt wurde, wodurch es unwahrscheinlich ist, dass die Studie den primären Endpunkt erreicht.

a: nach CONSORT 2010.



**Fig. 1 – Patient disposition during Part 2 of the study.**

Tabelle 4-226 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT00676650, Michaelson et al. 2014

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit einer Sunitinib-Therapie bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs <b>Hypothese:</b> k. A.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> doppelblind <b>Studienhorizont:</b> bis zu 2,5 Jahren <b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebo-kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasiertes und kastrationsresistentes Adenokarzinom der Prostata (refraktär gegen Androgenablation) mit chirurgischer oder fortlaufender chemischer Kastration</li> <li>• Testosteron-Spiegel von <math>\leq 50</math> ng/dl zu <i>Baseline</i></li> <li>• Vorangegangenes Therapieversagen von Docetaxel-basierten Therapieregimen wegen Progression der Erkrankung (Docetaxel-resistent) oder wegen Unverträglichkeit</li> <li>• Dokumentiertes Anzeichen einer progressiven Erkrankung definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prostataspezifische Antigen (PSA)-Progression (<math>\geq 2</math> steigende Werte im Abstand von 1 Woche, wobei das letzte Ergebnis <math>\geq 2,0</math> ng/ml beträgt) oder</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neue oder zunehmende nicht-knochenbezogene Erkrankung gemäß der <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST) oder</li> <li>○ Positive Szintigrafie mit <math>\geq 2</math> neuen Läsionen</li> <li>○ <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) von 0 - 1</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Adäquate Organfunktion</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>\geq 1</math> vorangegangene Chemotherapie-Therapieregime im Rahmen einer metastasierten Erkrankung</li> <li>● Bevorstehende Komplikationen durch Knochenmetastasen</li> <li>● Obstruktion der Harnwege, die einen medizinischen Eingriff erfordern</li> <li>● Bekannte Hirnmetastasen</li> <li>● Klinisch signifikante kardiovaskuläre Ereignisse oder Erkrankungen in den letzten 6 Monaten, einschließlich andauernde Herzrhythmusstörungen gemäß den <i>National Cancer Institute</i> (NCI) <i>Common Terminology Criteria</i> (CTC) für unerwünschte Ereignisse <math>\geq</math> Grad 2, unkontrollierte Hypertonie, <math>\geq</math> Grad 3 Blutungen innerhalb von 4 Wochen</li> <li>● Laufende Behandlung mit therapeutischen Dosen von Coumadin oder Heparin</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 152 Studienzentren in 22 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A:</b> Sunitinib + Prednison/Prednisolon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sunitinib (Startdosis von 37,5 mg), täglich, oral verabreicht, 28 Tage-Zyklus</li> <li>● Prednison/Prednisolon (5 mg), täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo + Prednison/Prednisolon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Placebo, täglich, oral verabreicht, 28 Tage-Zyklus</li> <li>● Prednison/Prednisolon (5 mg), täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><u>Follow up-Phase:</u> k. A.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Objektive Ansprechrates</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• k. A.</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod</li> </ul> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum ersten objektiven Nachweis der radiographischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde so gewählt, um 501 Ereignisse des primären Zielkriteriums OS mit einer Power von 85 % zu finden und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,025 (1-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen OS war 35 % (16,2 vs. 12 Monate).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Insgesamt wurden 2 Interimsanalysen durchgeführt. Die erste Interimsanalyse erfolgte nach 120 PFS Ereignissen zur Überprüfung der Sicherheit und der Aussichtslosigkeit der Therapie beurteilt auf Basis des PFS. Eine zweite Interimsanalyse war nach ungefähr 225 Ereignissen des primären Zielkriteriums OS geplant, um die Sicherheit, Wirksamkeit und die Aussichtslosigkeit der Therapie beurteilt auf Basis des OS zu untersuchen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 2:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS (0 vs. 1)</li> <li>• Docetaxel (Resistenz vs. Intoleranz)</li> <li>• Art der Progression der Erkrankung bei</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studieneintritt (alleinige PSA-Progression vs. radiographische Progression)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgegangene Therapie mit Inhibitoren des <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF)-Signalweg (ja vs. nein)</li> </ul>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	k. A.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	k. A.
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) verblindet</p> <p>b) verblindet</p> <p>c) k. A.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berechnung von <i>Hazard Ratio</i> (HR) und dem 95 % Konfidenzintervall (KI)</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• 1-seitiger stratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von <math>\leq 0,025</math> (stratifiziert nach ECOG-PS und Art der Progression der Erkrankung)</li> </ul> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berechnung von HR und dem 95 % KI</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• 1-seitiger stratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von <math>\leq 0,025</math> (stratifiziert nach ECOG-PS und Art der Progression der Erkrankung)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	/
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A:</b> Sunitinib + Prednison/Prednisolon a) n = 584 b) n = 581 c) n = 584 <b>B:</b> Placebo + Prednison/Prednisolon a) n = 289 b) n = 285 c) n = 289
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A:</b> Sunitinib + Prednison/Prednisolon (n = 581) • Krankheitsprogression (n = 255) • Tod (n = 45) • Unerwünschte Ereignisse (n = 159) • Einwilligungserklärung zurückgezogen (n = 48) • Studienabbruch durch den Sponsor (n = 57) • Andere Gründe (n = 17) <b>B:</b> Placebo + Prednison/Prednisolon (n = 285) • Krankheitsprogression (n = 171) • Tod (n = 14) • Unerwünschte Ereignisse (n = 21) • Einwilligungserklärung zurückgezogen (n = 24) • Studienabbruch durch den Sponsor (n = 43) • <i>Lost to follow-up</i> (n = 1) • Andere Gründe (n = 11)
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 07/2008 Ende der Studienaufnahme: 08/2010 Behandlung/Nachbeobachtung: • Behandlung: ca. 3 Monate (Median in der Sunitinib + Prednison/ Prednisolon Gruppe) • Nachbeobachtung: 8,7 Monate (Median in der Gesamtpopulation)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse aufgrund der Bedeutungslosigkeit (Unwahrscheinlichkeit



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		eines statistischen Unterschieds zwischen den Gruppen im OS) durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

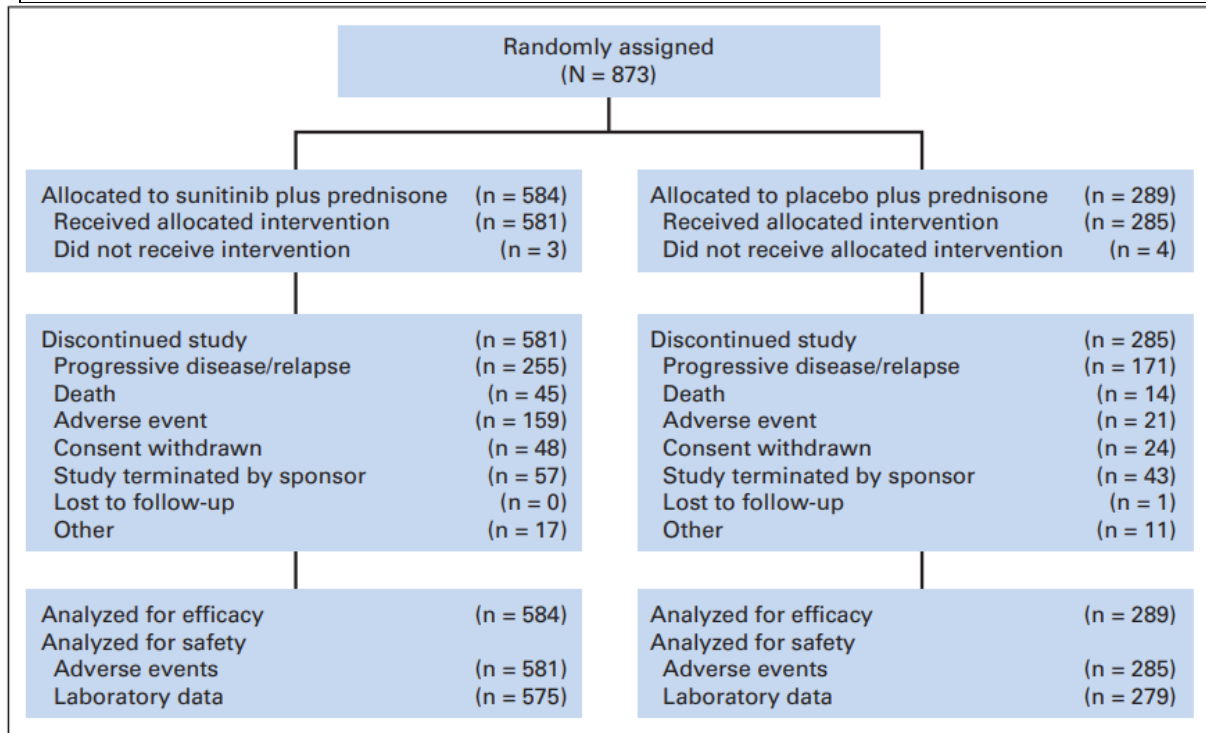


Tabelle 4-227 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT01234311, Sternberg et al. 2016

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit von Tasquinimod bei der Verzögerung der Progression der Erkrankung der Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom <b>Hypothese:</b> k. A.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> doppelblind <b>Studienhorizont:</b> 5 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebo-kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata mit nachgewiesenen Knochenmetastasen</li> <li>• Serum Testosteron-Spiegel von <math>\leq 50</math> ng/dl</li> <li>• Krankheitsprogression definiert durch Erhöhung des prostataspezifischen Antigens (PSA) gemäß der <i>Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)</i> Kriterien, der Progression der Metastasen im Weichgewebe oder der Progression der Knochenkrankung</li> <li>• Karnofsky Performance Status <math>\geq 70</math> %</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytotoxische Chemotherapie innerhalb der letzten 2 Jahre oder frühere Krebstherapie innerhalb von 4 Wochen (2 Wochen für Sipuleucel-T)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen bedingt durch den Prostatakrebs, die mit Opiatanalgetika behandelt werden</li> <li>• Systemische Exposition gegenüber Ketoconazol</li> <li>• Kontinuierliche Corticosteroid-Behandlung, die einer täglichen Behandlungsdosis von &gt; 10 mg Prednisolon oder Prednison entspricht</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 241 Studienzentren in 37 Ländern
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A:</b> Tasquinimod (Startdosis von 0,25 mg), täglich, oral verabreicht</p> <p><b>B:</b> Placebo, täglich, oral verabreicht</p> <p><u>Follow up-Phase:</u> k. A.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• Zeit bis zur radiographischen Progression</li> <li>• Zeit bis zur symptomatischen Progression</li> <li>• Zeit bis zu dem prostataspezifischen Antigen (PSA)-Progression</li> <li>• Zeit bis zur Initiierung einer weiteren zytotoxischen Therapie</li> <li>• Zeit bis zur Opiatanwendung</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• k. A.</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zu einer radiographischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Die radiologische Progression der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung wurde definiert als Progression der Läsionen des Weichgewebes (gemäß der <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST), Version 1.1), Progression der Knochenerkrankung (bestätigt durch Knochenscan oder radiologisch bestätigte Kompression der Wirbelsäule oder Fraktur aufgrund einer malignen Progression)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (1200) wurde so gewählt, um eine <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,6 für das rPFS mit einer Power von 99,9 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (2-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen Anstieg des rPFS war 2,3 Monate (5,7 vs. 3,4 Monate). Die Studie wurde ebenfalls konzipiert, um eine HR von 0,8 für das Zielkriterium OS mit einer Power von 80 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (2-seitig) zu erreichen. Der angestrebte Unterschied im medianen OS war 5,5 Monate (27,5 vs. 22 Monate)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Insgesamt wurden 2 Interimsanalysen nach 473 und 582 Ereignissen des Zielkriteriums OS durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels <i>Interactive Voice Response System</i> (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 2:1 <b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karnofsky Performance Status (<math>\geq 90</math> % vs. <math>&lt; 90</math> %)</li> <li>• Viszerale Erkrankungen (alle Metastasen des Weichgewebes außer Lymphknoten und Lokalrezidiven) (ja vs. nein)</li> <li>• Geographische Region (Nordamerika, Europa, Mittlerer Osten, Afrika, Asiatisch-Pazifischer Raum, Lateinamerika)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	k. A.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip. <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stratifiziertes <i>Cox Proportional Hazard Modell</i> zur Berechnung des HR und des 95 % Konfidenzintervalls (KI) (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren)</li> <li>Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>Stratifizierter log-rank Test (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren)</li> </ul> <u>Progressionsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stratifiziertes <i>Cox Proportional Hazard Modell</i> zur Berechnung des HR und des 95 % KI (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren)</li> <li>Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>Stratifizierter log-rank Test (stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren)</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für prädefinierte Subgruppenanalysen und multivariate Analysen wurde für das rPFS und OS das <i>Cox Proportional Hazard Modell</i> angewendet.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	<b>A:</b> Tasquinimod a) n = 832 b) n = 830 c) n = 832 <b>B:</b> Placebo

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 413 b) n = 411 c) n = 413
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: Tasquinimod (n = 797)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographische Progression (23,8 %)</li> <li>• Symptomatische Progression (21,3 %)</li> <li>• Geringe Verträglichkeit (9,5 %)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (8,4 %)</li> <li>• Einwilligungserklärung zurückgezogen (7,0 %)</li> </ul> <b>B: Placebo (n = 400)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographische Progression (36,5 %)</li> <li>• Symptomatische Progression (18,8 %)</li> <li>• Geringe Verträglichkeit (3,5 %)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (5,3 %)</li> <li>• Einwilligungserklärung zurückgezogen (4,5 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 03/2011 Ende der Studienaufnahme: 12/2012 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung: ca. 4,5 Monate (Median in der Tasquinimod Gruppe)</li> <li>• Nachbeobachtung: 30,0 Monate (Median in der Tasquinimod Gruppe)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

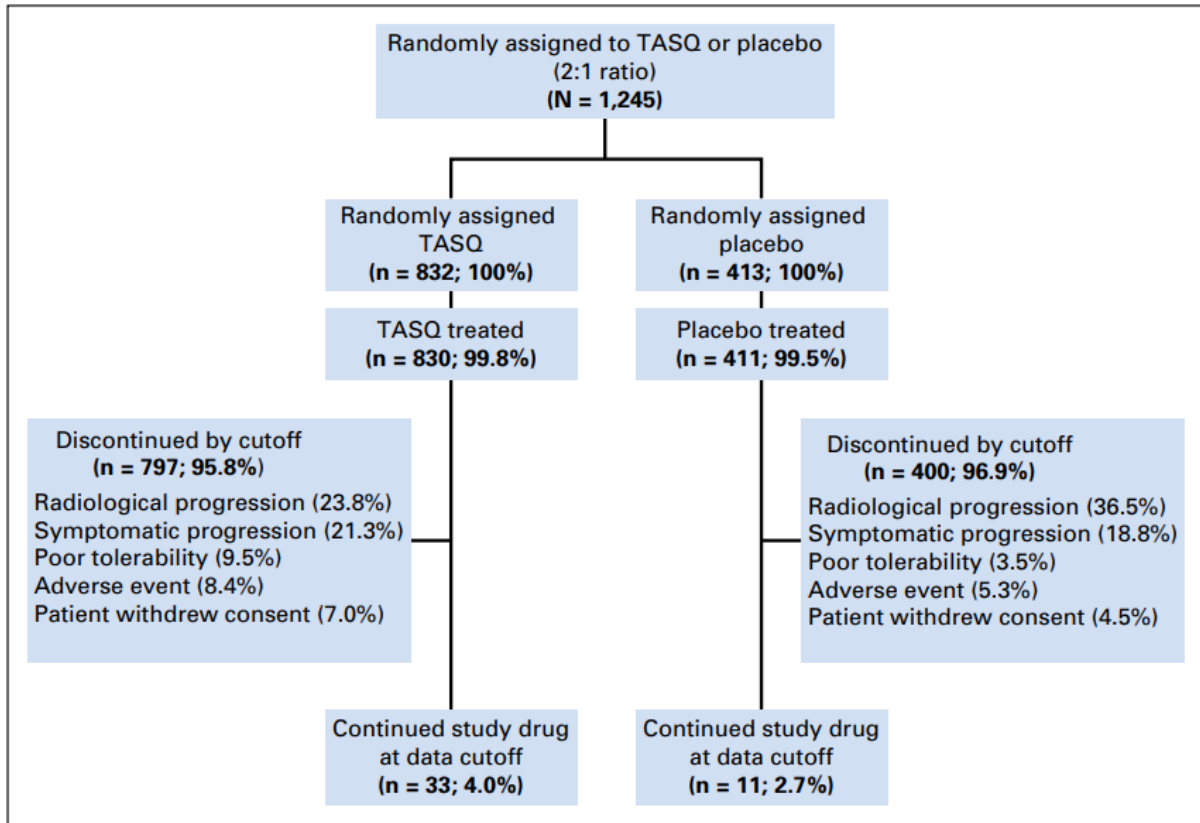


Tabelle 4-228 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT01972217, Clarke et al. 2018

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit von Olaparib plus dem <i>Androgen Pathway Inhibitor</i> Abirateron bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom unabhängig vom homologen Rekombinationsreparatur (HRR) Mutationsstatus.</p> <p><b>Hypothese:</b> Die Gabe von Olaparib in Kombination mit Abirateron führt zu einer höheren Wirksamkeit bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakrebs als die alleinige Behandlung mit Abirateron.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> bis zu 3 Jahre</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebokontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> II</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bereitstellung einer unterzeichneten und datierten schriftlichen Einverständniserklärung bevor mit studienspezifischen Verfahren begonnen wird</li> <li>• Männer im Mindestalter von 18 Jahren</li> <li>• Histologisch oder zytologisch nachgewiesener metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs</li> <li>• Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs wird definiert durch eine zunehmende prostataspezifische</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antigen (PSA)-Konzentration oder anderen Anzeichen einer Krankheitsprogression trotz Androgendeprivationstherapie (ADT), eine Serumtestosteronkonzentration auf dem Kastrationsniveau (<math>\leq 50</math> ng/dl) und mindestens eine metastatische Läsion beim Szintigrafie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) von 0 - 2 mit keiner Verschlechterung innerhalb der letzten 2 Wochen</li> <li>• Lebenserwartung von <math>\geq 12</math> Wochen</li> <li>• Fähigkeit für die Dauer der Studie das Studienprotokoll einzuhalten, einschließlich der Behandlung und der geplanten Visiten und Untersuchungen sowie Abschluss der Patientenangaben (<i>Patient Reported Outcome, PRO</i>)</li> <li>• Gleichbleibende Begleitmedikament, definiert als keine Änderung der Medikation oder der Dosis in den letzten 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Olaparib, mit Ausnahme von Bisphosphonaten, Denosumab und Kortikosteroiden, die mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Olaparib unveränderlich ist</li> <li>• Für die Randomisationsphase: Patienten müssen eine Chemotherapie in Form einer Docetaxel-Behandlung erhalten haben; Patienten, die Docetaxel aus Toxizitätsgründen abgesetzt haben und die Behandlung nicht vollständig zu Ende geführt haben, können an der Studie teilnehmen sofern sie mindestens 2 Chemotherapie-Zyklen erhalten haben</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Involviert in die Planung und/oder Durchführung der Studie</li> <li>• Vorangegangene Behandlung in der vorliegenden Studie</li> <li>• Therapie mit einer der folgenden Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorangegangene Exposition gegenüber jeglichen Antihormon der 2. Generation, einschließlich Abirateron und Enzalutamid</li> <li>○ Mehr als 2 vorangegangene Chemotherapie-Zyklen zur</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung von metastasiertem Prostatakrebs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorgegangene Immuntherapie oder Radium-223 Therapie zur Behandlung von metastasiertem Prostatakrebs</li> <li>○ Alle Prüfsubstanzen oder Studienmedikamente aus vorgegangenen klinischen Studien innerhalb der letzten 30 Tage vor der ersten Dosis mit dem Studienmedikament</li> <li>○ Jede vorgegangene Exposition gegenüber CYP17-Inhibitor (17<math>\alpha</math>-Hydroxylase/ C17,20-Lyase)</li> <li>○ CYP2D6-Substrate mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Thioridazin)</li> <li>○ Potente Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation (3 Wochen für Johanniskraut)</li> <li>○ Jede vorgegangene Behandlung mit einem Poly(ADP-ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor, einschließlich Olaparib</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Alle bestehenden Toxizitäten aufgrund von vorgegangener Therapie, die zum Zeitpunkt der Beginn der Studienhandlung höher als der Grad 2 der <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) sind, mit Ausnahme von Alopezie oder Toxizitäten in Zusammenhang mit der Verwendung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten</li> <li>● Rückenmarkskompression oder Hirnmetastasen sofern diese nicht asymptomatisch, behandelt und stabil sind und keine Behandlung mit Steroiden in den letzten 4 Wochen vor dem Beginn mit der Studienbehandlung erfordern</li> <li>● Nach Einschätzung des Prüfarztes alle Anzeichen einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung, einschließlich unkontrollierte Hypertonie, aktive Blutungsneigung, aktive Infektionen, einschließlich Hepatitis B, Hepatitis C und Humane Immundefizienz-Virus (HIV)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eines der folgenden kardiovaskulären Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mittlere Ruhe QTc &gt; 470 ms, ermittelt aus 3 Elektrokardiogramms (EKG)</li> <li>○ Alle klinisch wichtigen Abnormalitäten in Rhythmus, Leitung oder Morphologie des Ruhe-EKG, z. B. kompletter Linksschenkelblock, Herzblock 3. Grades</li> <li>○ Alle Faktoren, die das Risiko einer QTc-Verlängerung oder einer Herzrhythmusstörung erhöhen, wie Herzinsuffizienz, Hyokälämie, angeborenes Langes-QT-Syndrom, Familienanamnese eines Langes-QT-Syndrom oder unerklärlicher plötzlicher Tod unter 40 Jahren oder eine Begleitmedikation mit bekannter Auswirkung auf die Verlängerung des QT-Intervalls</li> </ul> </li> <li>• Andere Malignitäten in den letzten 5 Jahren, außer adäquat behandelte nicht-melanomer Hautkrebs oder andere solide Tumore einschließlich Lymphome (ohne Knochenmarkbeteiligung), die seit ≥ 5 Jahren ohne Evidenz dieser Krankheit kurativ behandelt werden</li> <li>• Unzureichende Knochenmarksreserven oder Organfunktionen definiert durch die folgenden Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilzahl &lt; 1,5x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>○ Thrombozytenzahl &lt; 100x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>○ Hämoglobin &lt; 100 g/l</li> <li>○ Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) &gt; 2,5x höher als die normale Obergrenze sofern keine Lebermetastasen nachweisbar sind oder &gt; 5x höher als die normale Obergrenze bei Lebermetastasen</li> <li>○ Gesamtbilirubin &gt; 1,5x höher als die normale Obergrenze sofern keine Lebermetastasen nachweisbar sind oder &gt; 3x höher als die normale Obergrenze bei Lebermetastasen</li> <li>○ Kreatinin &gt; 1,5x höher als die normale Obergrenze und gleichzeitige Kreatinin-Clearance</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>&lt; 50 ml/min; die Kreatinin-Clearance ist nur erforderlich, wenn Kreatinin &gt; 1,5x höher als die normale Obergrenze ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei vorliegenden Knochenmetastasen und einer sonst adäquaten Leberfunktion (beurteilt durch den Prüfarzt), schließt eine erhöhte alkalische Phosphatase (ALP) den Patienten nicht aus</li> <li>• Refraktäre Übelkeit oder Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit das Prüfprodukt zu schlucken oder vorangegangene erhebliche Darmresektion, die eine ausreichende Resorption von Olaparib oder Abirateron ausschließen würde</li> <li>• Vorangegangene Überempfindlichkeit gegenüber aktiven oder inaktiven Hilfsstoffen von Olaparib oder Abirateron oder gegenüber Arzneimitteln mit ähnlichen chemischen Strukturen oder Klassen wie Olaparib oder Abirateron</li> <li>• Patienten mit myelodysplastisches Syndrom/ akuter myeloischer Leukämie</li> <li>• Derzeitige Krankheit oder Zustand mit bekannter Beeinträchtigung der Resorption, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung des Arzneimittels (beurteilt durch den Prüfarzt)</li> <li>• Größere Operation innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung und Patient muss sich von den Auswirkungen einer größeren Operation erholen</li> <li>• Einhaltung der Studienverfahren, -beschränkungen und -vorschriften ist unwahrscheinlich (liegt im Ermessen des Prüfarztes)</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 41 Studienzentren in 11 Ländern (Europa und Nordamerika)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening-Phase:</u> k. A.</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A:</b> Olaparib + Abirateron + Prednison/ Prednisolon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaparib (300 mg), 2x täglich, oral verabreicht</li> <li>• Abirateron (1000 mg), 1x täglich, oral verabreicht</li> </ul>

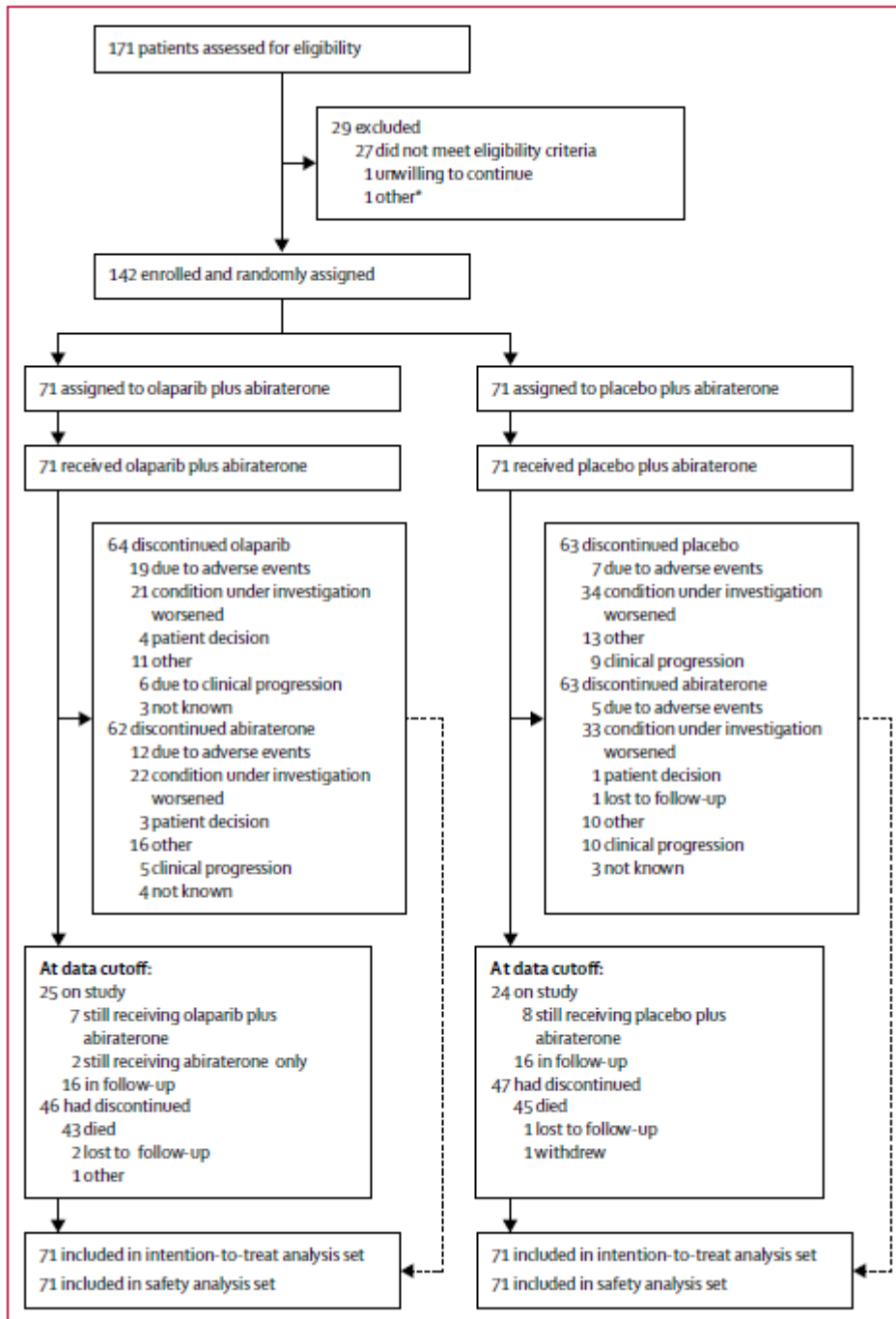
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednison/Prednisolon (5 mg), 2x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo + Abirateron + Prednison/Prednisolon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo, 2x täglich, oral verabreicht</li> <li>• Abirateron (1000 mg), 1x täglich, oral verabreicht</li> <li>• Prednison/Prednisolon (5 mg), 2x täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><i>Follow up-Phase:</i> k. A.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Zeit bis zur zweiten Progression</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer radiographischen Ansprechrate</li> <li>• Zeit der Ansprechrate</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer bösartigen objektiven Reaktion des Weichgewebes</li> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden Krebstherapie</li> <li>• Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie</li> <li>• Bestätigte PSA-Antwort</li> <li>• Veränderung in der Anzahl an zirkulierenden Tumorzellen</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswirkungen von Schmerzen und anderen Symptomen, bedingt durch den Prostatakrebs</li> <li>• Funktionsbewertung der Krebstherapie</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Auswirkungen der Behandlung und des Krankheitszustandes auf den Gesundheitszustand</li> <li>• Einfluss der Behandlung und der Progression der Erkrankung auf die Verwendung von metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom Verwaltungsressourcen</li> <li>• Zukünftige explorative Untersuchungen zu Faktoren, die die Entwicklung von Krebs und/oder das Ansprechen auf eine Behandlung beeinflussen können</li> <li>• Untersuchung von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Resistenzmechanismen gegen Olaparib durch Analyse von Tumor- und Blutproben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung und Speicherung von DNA für zukünftige Erforschung von Genen/genetischen Variationen, die einen Einfluss auf das Ansprechen der Studienbehandlung und/oder die Krankheitsanfälligkeit haben können</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p><u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der Randomisierung bis zur radiographischen Progression oder zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Die Progression der radiographischen Erkrankung wird bewertet unter Verwendung von den <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST), Version 1.1., für Weichgewebeerkrankungen oder der <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (PCWG2)-Kriterien</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (140) wurde so gewählt, um 70 Ereignisse zu finden und eine <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,65 für das OS mit einer Power von 80 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,01 (1-seitig) zu erreichen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die endgültige Analyse wurde nach 100 Ereignissen des primären Zielkriteriums rPFS durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels zentralisiertem IVRS/IWRS.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierung mittels zentralisiertem IVRS/IWRS</li> <li>• Sequenzielle Zuordnung der randomisierten Behandlungs-Kit-ID Nummern</li> <li>• Keine Stratifizierung</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierung mittels zentralisiertem IVRS/IWRS.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Prüfarzt kontaktierte das IVRS/IWRS per Telefon oder online für die Zuordnung der randomisierten Behandlungs Kit ID Nummern, welche sequenziell an jeden Patienten der geeignet war vergeben wurde.</li> <li>• Patienten, Ärzte und Individuen, die die Zielkriterien erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.</li> </ul>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde durch die Biostatistikgruppe, AstraZeneca oder Beauftragter generiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Verblindung wurde vorgenommen, indem aktive und Placebotablette identisch waren und sich auch die Packungen nicht unterschieden.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aktive und Placebotablette waren identisch waren. Auch die Packungen unterschieden sich nicht.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolge nach dem <i>Intention-to-Treat</i> (ITT)-Prinzip. <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Log-rank Test zur Berechnung von HR und 95 % Konfidenzintervall (KI)</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• 2-seitiger unstratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von 0,05</li> </ul> <u>Radiographisches progressionsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Log-rank Test zur Berechnung von HR und 95 % KI</li> <li>• Median und 95 % KI mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• 2-seitiger unstratifizierter log-rank Test mit einer Wahrscheinlichkeit für den Typ-I-Fehler von 0,05</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative Subgruppenanalysen wurden für das primäre Zielkriterium rPFS nach dem HHR-Mutationsstatus durchgeführt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A:</b> Olaparib + Abirateron + Prednison/ Prednisolon a) n = 71 b) n = 71 c) n = 71 <b>B:</b> Placebo + Abirateron + Prednison/ Prednisolon a) n = 71 b) n = 71 c) n = 71
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A:</b> Olaparib + Abirateron + Prednison/ Prednisolon (n = 46) • Tod (n = 43) • <i>Lost to follow-up</i> (n = 2) • Andere Gründe (n = 1) <b>B:</b> Placebo + Abirateron + Prednison/ Prednisolon (n = 47) • Tod (n = 45) • <i>Lost to follow-up</i> (n = 1) • Andere Gründe (n = 1)
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 11/2014 Ende der Studienaufnahme: 07/2015 Behandlung/Nachbeobachtung: • Behandlung: ca. 10 Monate (Median in der Olaparib Gruppe) • Nachbeobachtung: bis zu 3 Jahre
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		





**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-229 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TITAN (Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen; JNJ-56021927)

**Studie: TITAN (Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen; JNJ-56021927)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (49)	A
SAP (39)	B
Studienprotokoll (148)	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C: Die Studie TITAN ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase III Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Placebo und ADT bei Patienten mit mHSPC.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,C: Alle Studienteilnehmer wurden stratifiziert nach Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$  Monate vs.  $> 7$  Monate), geographische Region (Nord-Amerika/ EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein) und willkürlich mit Hilfe eines Interactive Web Response Systems (IWRS) in den Interventions- oder Kontrollarm, im einem 1:1 Verhältnis, randomisiert. Die Randomisierung wurde zusätzlich durch eine permutierte Blockrandomisierung ausgeglichen. Das Interactive Web Response System (IWRS) hat jedem Studienteilnehmer einen einzigartigen Behandlungscode zugewiesen, welcher die Behandlungszuordnung vorgeschrieben und die entsprechende Behandlungsmedikation zugeordnet hat.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Da es sich bei der Studie TITAN um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Die Verblindung erfolgte mit Hilfe eines IWRS sowie zusätzlich einer permutierten Blockrandomisierung.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Da es sich bei der Studie TITAN um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Die Verblindung erfolgte mit Hilfe eines IWRS sowie zusätzlich einer permutierten Blockrandomisierung

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Auf Studienebene sowie auf Endpunktebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für das Vorliegen einer endpunktübergreifenden Verzerrung.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Die Studie TITAN ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase III Studie. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung erfolgt auf Endpunktebene. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie TITAN ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt OS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt OS somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt OS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt OS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft. Der Endpunkt OS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: rPFS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt rPFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt rPFS somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt rPFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt rPFS somit adäquat

umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In einem willkürlich selektierten Sample wurde die radiographische Progression der Erkrankung bei 60% der Studienteilnehmer durch ein unabhängiges Prüfkomitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) evaluiert. Diese Sensitivitätsanalyse auf Basis dieses Samples (42) bestätigt die durch die Prüfarzte getroffenen Entscheidungen zur radiographischen Progression der Erkrankung, so dass die Ergebnisse konsistent sind. Daraus lässt sich ableiten, dass keine Verzerrung durch die von den Prüfarzten getroffenen Entscheidungen zum Nachweis einer radiographischen Progression vorliegen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt rPFS als niedrig eingestuft. Der Endpunkt rPFS ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---



**Endpunkt: Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf den Zeitpunkt der Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt

Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischen Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf die Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt Zeit bis zum

chronischen Opioid-Gebrauch wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Zeit bis zum chronischen Opioid-Gebrauch ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf die Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis haben. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt Zeit bis zum

skelettbezogenen Ereignis wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur PSA-Progression****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf die Zeit bis zur PSA-Progression haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression wird

innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---



**Endpunkt: Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt PFS2 wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS2 somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf die PFS2 haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt PFS2 wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS2

somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt PFS2 als niedrig eingestuft. Der Endpunkt PFS2 ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf die Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt Zeit bis

zur symptomatischen, lokalen Progression wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen, lokalen Progression ist somit mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: EQ-5D-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt EQ-5D-VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D-VAS somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt EQ-5D-VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D-

VAS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt EQ-5D-VAS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: Schmerz gemäß BPI-SF****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den

Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Schmerz gemäß BPI-SF ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---



**Endpunkt: Fatigue gemäß BFI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt Fatigue gemäß BFI wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Fatigue gemäß BFI somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt Fatigue gemäß BFI wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Fatigue

gemäß BFI somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Fatigue gemäß BFI als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Fatigue gemäß BFI ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität FACT-P****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip

wird für den Endpunkt FACT-P somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P als niedrig eingestuft. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Im Endpunkt Verträglichkeit werden alle UE berücksichtigt, die ab der unterzeichneten Einverständniserklärung bis 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studienmedikation aufgetreten sind. Der Endpunkterheber dokumentiert die UE gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Dadurch, dass der Endpunkterheber verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt Verträglichkeit wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population (N=1052) und Safety-Population (N=1051) beträgt für den Interventionsarm Apalutamid und ADT 0,0019% ((525-524)/ 525) und für den Kontrollarm Placebo und ADT 0% ((527-527)/ 527). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Verträglichkeit somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

- ja       nein Jegliche UE
- ja       nein Schwerwiegende UE (SUE)
- ja       nein Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- ja       nein UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Wird jedoch der Zeitpunkt des Auftretens der UE zur Verträglichkeit in Betracht gezogen, besteht ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial der einzelnen Hauptkategorien der Verträglichkeit, sodass sich ein anderes Bild ergibt:

Sonstige verzerrende Aspekte können bezüglich der Behandlungsdauer auftreten. Die mediane Behandlungsdauer ist mit 20,47 Monaten im Behandlungsarm Apalutamid und ADT und 18,30 Monaten im Kontrollarm unter Placebo und ADT und somit zwischen den Studienarmen hinreichend vergleichbar. Nichtsdestotrotz werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß HR verwendet. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Bei jeglichen UE stellt sich die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 0,95 Monaten im Apalutamid und ADT Behandlungsarm und 1,71 Monaten im Placebo und ADT Kontrollarm deutlich kürzer als die mediane Behandlungsdauer dar. Somit ist bei jeglichen UE kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten.

Bei den schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis bislang weder im Behandlungs- noch im Kontrollarm erreicht. Somit ist ein Einfluss einer informativen Zensierung auf das Verzerrungspotenzial bei den schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nicht auszuschließen.

Gleiches gilt für die schwerwiegenden UE und die UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen. Auch hier wurde in beiden Studienarmen die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Somit ist auch bei diesen Hauptkategorien der Verträglichkeit ein Einfluss einer informativen Zensierung auf das Verzerrungspotenzial nicht auszuschließen.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für jegliche UE als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeits-Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen wird aufgrund der möglichen informativen Zensierung als hoch eingestuft.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>niedrig</b> | <input type="checkbox"/> <b>hoch</b>            | <b>Jegliche UE</b>   |
| <input type="checkbox"/> <b>niedrig</b>            | <input checked="" type="checkbox"/> <b>hoch</b> | <b>Schwerwiegende UE (SUE)</b>                                 |
| <input type="checkbox"/> <b>niedrig</b>            | <input checked="" type="checkbox"/> <b>hoch</b> | <b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>             |
| <input type="checkbox"/> <b>niedrig</b>            | <input checked="" type="checkbox"/> <b>hoch</b> | <b>UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b> |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie TITAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase III Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die UE der Verträglichkeit gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt Verträglichkeit wird innerhalb der SafetyPopulation ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population (N=1052) und Safety-Population (N=1051) beträgt für den Interventionsarm Apalutamid und ADT 0,0019% ((525-524)/ 525) und für den Kontrollarm Placebo und ADT 0% ((527-527)/ 527). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Verträglichkeit somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird maßgeblich durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten bzw. dem Zeitpunkt des Auftretens der UE zur Verträglichkeit beeinflusst. Für Jegliche UE ergibt sich kein Einfluss einer informativen Zensierung, hingegen sich für Schwerwiegende UE, Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen eine Verzerrung durch informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt ist der Endpunkt Verträglichkeit mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.



Tabelle 4-230 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie AFFIRM, NCT00974311 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: AFFIRM, NCT00974311

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Scher, Howard I, Fizazi, Karim, Saad, Fred, Taplin, Mary-Ellen, Sternberg, Cora N, Miller, Kurt, de Wit, Ronald, Mulders, Peter, Chi, Kim N, Shore, Neal D, Armstrong, Andrew J, Flaig, Thomas W, Flechon, Aude, Mainwaring, Paul, Fleming, Mark, Hainsworth, John D, Hirmand, Mohammad, Selby, Bryan, Seely, Lynn, de Bono, Johann S, AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. The New England journal of medicine. 2012//;367(13):1187	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-231 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie BAY88-8223/16507, NCT02023697 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: BAY88-8223/16507, NCT02023697

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Sternberg, C N, Saad, F, Graff, J N, Peer, A, Vaishampayan, U N, Leung, E, Rosenbaum, E, Gurney, H, Epstein, R J, Davis, I D, Wu, B, Trandafir, L, Wagner, V J, Hussain, M A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer Ann Oncol. 2020 Feb;31(2):257-265	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase II-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Für den Vergleich der Standarddosierung mit der hohen Dosierung wurden die Patienten aus dem Armen der Standarddosierung und dem verlängerten Therapieschema gepoolt; Daten von Patienten mit  $\geq 7$  Radium-223 Injektionen wurden zensiert

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: rPFS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Vergleich erfolgte anhand der Efficacy-Population.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Für den Vergleich der Standarddosierung mit der hohen Dosierung wurden die Patienten aus dem Armen der Standarddosierung und dem verlängerten Therapieschema gepoolt; Daten von Patienten mit  $\geq 7$  Radium-223 Injektionen wurden zensiert

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip wurde nicht umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es liegen sonstige verzerrende Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: OS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Vergleich erfolgte anhand der Efficacy-Population.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A



Für den Vergleich der Standarddosierung mit der hohen Dosierung wurden die Patienten aus dem Armen der Standarddosierung und dem verlängerten Therapieschema gepoolt; Daten von Patienten mit  $\geq 7$  Radium-223 Injektionen wurden zensiert

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Das ITT-Prinzip wurde nicht umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es liegen sonstige verzerrende Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird als hoch eingestuft.

---

Tabelle 4-232 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CARD, NCT02485691 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: CARD, NCT02485691

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
de Wit, Ronald, de Bono, Johann, Sternberg, Cora N, Fizazi, Karim, Tombal, Bertrand, Wulfing, Christian, Kramer, Gero, Eymard, Jean-Christophe, Bamias, Aristotelis, Carles, Joan, Iacovelli, Roberto, Melichar, Bohuslav, Sverrisdottir, Asgerur, Theodore, Christine, Feyerabend, Susan, Helissey, Carole, Ozatilgan, Ayse, Geffriaud-Ricouard, Christine, Castellano, Daniel, CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2019	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase IV-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-233 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie COMET-2, NCT01522443 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: COMET-2, NCT01522443

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Basch, Ethan M, Scholz, Mark, de Bono, Johann S, Vogelzang, Nicholas, de Souza, Paul, Marx, Gavin, Vaishampayan, Ulka, George, Saby, Schwarz, James K, Antonarakis, Emmanuel S, O'Sullivan, Joseph M, Kalebasty, Arash Rezazadeh, Chi, Kim N, Dreicer, Robert, Hutson, Thomas E ,Dueck, Amylou C, Bennett, Antonia V, Dayan, Erica, Mangeshkar, Milan, Holland, Jaymes, Weitzman, Aaron L, Scher, Howard I. Cabozantinib Versus Mitoxantrone-prednisone in Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase 3 Trial with a Primary Pain Endpoint. European urology. 2019; 75(6):929	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein



Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: rPFS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-234 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie COU-AA-301, NCT00638690 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: COU-AA-301, NCT00638690

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Fizazi, Karim, Scher, Howard I, Molina, Arturo, Logothetis, Christopher J, Chi, Kim N, Jones, Robert J, Staffurth, John N, North, Scott, Vogelzang, Nicholas J, Saad, Fred, Mainwaring, Paul, Harland, Stephen, Goodman, Oscar B Jr, Sternberg, Cora N, Li, Jin Hui, Kheoh, Thian, Haqq, Christopher M, de Bono, Johann S, COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. The Lancet. Oncology. 2012; 13(10):983	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---



Tabelle 4-235 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie COU-AA-302, NCT00887198 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: COU-AA-302, NCT00887198

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Rathkopf, Dana E, Smith, Matthew R, de Bono, Johann S, Logothetis, Christopher J, Shore, Neal D, de Souza, Paul, Fizazi, Karim, Mulders, Peter F A, Mainwaring, Paul, Hainsworth, John D, Beer, Tomasz M, North, Scott, Fradet, Yves, Van Poppel, Hendrik, Carles, Joan, Flaig, Thomas W, Efstathiou, Eleni, Yu, Evan Y, Higano, Celestia S, Taplin, Mary-ellen, Griffin, Thomas W, Todd, Mary B, Yu, Margaret K, Park, Youn C, Kheoh, Thian, Small, Eric J, Scher, Howard I, Molina, Arturo, Ryan, Charles J, Saad, Fred. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). European urology. 2014; 66(5):815	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblinded Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-236 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ELM-PC 4, NCT01193244 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: ELM-PC 4, NCT01193244

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Fred Saad, Karim Fizazi, Viorel Jinga, Eleni Efstathiou, Peter C Fong, Lowell L Hart, Robert Jones, Raymond McDermott, Manfred Wirth, Kazuhiro Suzuki, David B MacLean, Ling Wang, Hideyuki Akaza, Joel Nelson, Howard I Scher, Robert Dreicer, Iain J Webb, Ronald de Wit, for the ELM-PC 4 investigators Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial Lancet Oncol 2015; 16: 338–48	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-237 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ELM PC-5, NCT01193257 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: ELM PC-5, NCT01193257

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Karim Fizazi, Robert Jones, Stephane Oudard, Eleni Efstathiou, Fred Saad, Ronald de Wit, Johann De Bono, Felipe Melo Cruz, George Fountzilias, Albertas Ulys, Flavio Carcano, Neeraj Agarwal, David Agus, Joaquim Bellmunt, Daniel P. Petrylak, Shih-Yuan Lee, Iain J. Webb, Bindu Tejura, Niels Borgstein, and Robert Dreicer Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK-700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Progressed During or After Docetaxel-Based Therapy: ELM-PC 5 J Clin Oncol 33:723-731. 2015	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund der fehlenden Informationen hinsichtlich adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Gruppenzuteilung sowie Unklarheit bezüglich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblinded Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ERA 223, NCT02043678 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: ERA 223, NCT02043678

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Matthew Smith, Chris Parker, Fred Saad, Kurt Miller, Bertrand Tombal, Quan Sing Ng, Martin Boegemann, Vsevolod Matveev, Josep Maria Piulats, Luis Eduardo Zucca, Oleg Karyakin, Go Kimura, Nobuaki Matsubara, William Carlos Nahas, Franco Nolè, Eli Rosenbaum, Axel Heidenreich, Yoshiyuki Kakehi, Amily Zhang, Heiko Krissel, Michael Teufel, Junwu Shen, Volker Wagner, Celestia Higano Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet Oncol 2019; 20: 408–19	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-239 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie GETUG AFU 15 NCT00104715 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten und Studien für die Indirekten Vergleiche)

Studie: GETUG AFU 15 NCT00104715

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Gravis, Gwenaelle, Fizazi, Karim, Joly, Florence, Oudard, Stephane, Priou, Franck, Esterni, Benjamin, Latorzeff, Igor, Delva, Remy, Krakowski, Ivan, Laguerre, Brigitte, Rolland, Frederic, Theodore, Christine, Deplanque, Gael, Ferrero, Jean Marc, Pouessel, Damien, Mourey, Loic, Beuzeboc, Philippe, Zanetta, Sylvie, Habibian, Muriel, Berdah, Jean Francois, Dauba, Jerome, Baciuchka, Marjorie, Platini, Christian, Linassier, Claude, Labourey, Jean Luc, Machiels, Jean Pascal, El Kouri, Claude, Ravaud, Alain, Suc, Etienne, Eymard, Jean Christophe, Hasbini, Ali, Bousquet, Guilhem ,Soulie, Michel.</p> <p>Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial.</p> <p>The Lancet. Oncology. 2013//;14(2):149.</p> <p>Gwenaelle Gravis*, Jean-Marie Boher, Florence Joly, Michel Soulie, Laurence Albiges, Franck Priou, Igor Latorzeff, Remy Delva, Ivan Krakowski, Brigitte Laguerre, Frédéric Rolland, Christine Théodore, Gael Deplanque, Jean-Marc Ferrero, Stéphane Culine, Loic Mourey, Philippe Beuzeboc, Muriel Habibian, Stéphane Oudard, Karim Fizazi, on behalf of the GETUG</p> <p>Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial</p> <p>European Association of Urology. 2016//;70(2), 256-262.</p>	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-240 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie LATITUDE, NCT01715285 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: LATITUDE, NCT01715285

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Fizazi, Karim, Tran, NamPhuong, Fein, Luis, Matsubara, Nobuaki, Rodriguez-Antolin, Alfredo, Alekseev, Boris Y, Ozguroglu, Mustafa, Ye, Dingwei, Feyerabend, Susan, Protheroe, Andrew, De Porre, Peter, Kheoh, Thian, Park, Youn C, Todd, Mary B, Chi, Kim N, LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2017//;377(4):352	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****9. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****5. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---



Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Rathkopf, Dana E, Beer, Tomasz M, Lorient, Yohann, Higano, Celestia S, Armstrong, Andrew J, Sternberg, Cora N, de Bono, Johann S, Tombal, Bertrand, Parli, Teresa, Bhattacharya, Suman, Phung, De, Krivoshik, Andrew, Scher, Howard I, Morris, Michael J. Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The PREVAIL Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2018; 4(5):694	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: rPFS

### 13. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

### 14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****13. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-241 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie STAMPEDE, NCT00268476 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten und Studien für indirekte Vergleiche)

Studie: STAMPEDE, NCT00268476

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
N.D. James, J.S. de Bono, M.R. Spears, N.W. Clarke, M.D. Mason, D.P. Dearnaley, A.W.S. Ritchie, C.L. Amos, C. Gilson, R.J. Jones, D. Matheson, R. Millman, G. Attard, S. Chowdhury, W.R. Cross, S. Gillessen, C.C. Parker, J.M. Russell, D.R. Berthold, C. Brawley, F. Adab, S. Aung, A.J. Birtle, J. Bowen, S. Brock, P. Chakraborti, C. Ferguson, J. Gale, E. Gray, M. Hingorani, P.J. Hoskin, J.F. Lester, Z.I. Malik, F. McKinna, N. McPhail, J. Money-Kyrle, J. O'Sullivan, O. Parikh, A. Protheroe, A. Robinson, N.N. Srihari, C. Thomas, J. Wagstaff, J. Wylie, A. Zarkar, M.K.B. Parmar, and M.R. Sydes, for the STAMPEDE Investigators Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy N Engl J Med 2017; 377:338-51.	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, Phase II und III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****13. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****13. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---



**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: SRE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes SRE wird als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors nicht verblindet. Im Endpunkt Verträglichkeit werden alle UE berücksichtigt, die bis 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studienmedikation aufgetreten sind. Der Endpunkterheber dokumentiert die UE gemäß NCI CTCAE v3.0.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

A, B, C: Der Endpunkt Verträglichkeit wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population (N=1086) und Safety-Population (N=1059) beträgt für den ADT-Arm 0% ((724-724)/724) und im Docetaxel und ADT-Arm 0,07% ((362-335)/362). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Verträglichkeit somit adäquat umgesetzt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

- ja       nein Jegliche UE
- ja       nein Schwerwiegende UE (SUE)
- ja       nein Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- ja       nein UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet. Ein Einfluss auf die Endpunkterhebung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- niedrig       hoch Jegliche UE
- niedrig       hoch Schwerwiegende UE (SUE)
- niedrig       hoch Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- niedrig       hoch UE die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie STAMPEDE verwendet für die Dokumentation der UE die CTCAE Version 3.0. Während die Definition von UE gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit entlang der Schweregrade (milde, moderate, schwere, lebensbedrohliche oder mit dem Tod einhergehende UE) sowohl für die CTCAE Version 3.0 (STAMPEDE) als auch für die Version 4.03 (TITAN) identisch ist, folgt die CTCAE Version 3.0 auf Ebene der SOC nicht der Kodierung nach MedDRA, sondern der CTCAE Klassifizierung, die bis zum Mai 2009 regelhaft angewendet wurde. Dabei handelt es sich um die Aufnahme von UE auf Basis von Kategorien, welche grundlegend den SOC der MedDRA Klassifizierung der Version 4.03 ähneln. Dadurch ergibt sich für einige unerwünschte Ereignisse (UE) eine sich zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE auf Detailebene (SOC und PT) unterscheidende Zuordnung bzw. Beschreibung zu Nebenwirkungskategorien.

Um einen Vergleich der UE auf Detailebene zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE gemäß MedDRA Klassifizierung zu ermöglichen, erfolgte eine Transformation der Verträglichkeitsdaten der Studie STAMPEDE gemäß den Richtlinien des National Cancer Instituts in Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe. Dazu wurde das Dokument „CTCAE v3.0 (MedDRA 10.0) to CTCAE v4.0 (MedDRA 12.1)“ von der Homepage des National Cancer Institut herangezogen. Mit diesem Dokument ist eine Kodierung der unerwünschten Ereignisse ohne Informationsverlust von Version 3.0 auf Version 4.0 möglich.

Ergänzend zu den Ereignissen, die bereits nach CTCAE Version 3.0 kategorisiert waren und in Version 4.0 übertragen werden konnten, bestanden Ereignisse, die von der STAMPEDE Studiengruppe noch keiner Kategorie der CTCAE Version 3.0 zugeordnet wurden. Diese Ereignisse wurden für die Schwerwiegenden UE und Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in enger Abstimmung mit der STAMPEDE Studiengruppe gesichtet und in MedDRA 12.1 überführt. Nichtsdestotrotz konnten nicht alle Ereignisse abschließend zugeordnet werden. Insgesamt konnten die Ereignisse von 9 Patienten bei den Schwerwiegenden UE keinen PTs wohl aber SOCs zugeordnet werden. Bei den Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) konnten die Ereignisse von 4 Patienten keinen PTs wohl aber SOCs und die Ereignisse von 17 Patienten weder einem PT noch einem SOC zugeordnet werden. Diese sind im statistischen Output für die STAMPEDE Studie in Modul 5 mit „99999“ separat ausgewiesen.

Alle aufgeführten Analysen fließen jedoch in die übergeordneten Analysen ein, da sowohl die Einteilung der Schweregrade nach CTCAE und eine Einschätzung für schwerwiegende UE vorliegt. Durch die beschriebene Transformation und nachträgliche Zuordnung konnte eine nahezu vollständige Überführung der Verträglichkeitsdaten für die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der Studie STAMPEDE in die aktuell gültige Systematisierungslogik nach CTCAE Version 4.0 gemäß MedDRA sichergestellt werden. Für die darüber hinaus bestehenden Ereignisse mit einem CTCAE-Grad  $\leq 2$  wurde diese Zuordnung der dokumentierten Ereignisse zu SOC und PT nicht vorgenommen.

Alle in der STAMPEDE Studie auftretenden UE werden in den Analysen zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit eingeschlossen. Es kann festgehalten werden, dass die Zuordnung nach MedDRA lediglich auf der Detailebene der SOC und PT notwendig war. Die oben beschriebene Transformation sowie die nachträgliche Zuordnung von dokumentierten UEs ermöglicht einen aussagekräftigen Vergleich auf SOC und PT Ebene für die SUE und Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ).

Für Jedes UE wurde unabhängig von der konkreten Bezeichnung eine CTCAE Schweregrad Einteilung vorgenommen, sodass auf übergeordneter Ebene jedes UE in die Analysen eingeflossen ist. Auch für die SUE galt, dass unabhängig von der genauen Bezeichnung jedes SUE anhand einer präspezifizierten Definition von „schwerwiegend“ bewertet und als „schwerwiegend“ kategorisiert wurde. Somit ist sichergestellt, dass alle als „schwerwiegend“ und „schwer“ eingestuften UE in die übergeordnete Analyse der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) einfließen.

Tabelle 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NCT00385827 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: NCT00385827

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Fizazi, K, De Bono, J S ,Flechon, A, Heidenreich, A, Voog, E, Davis, N B, Qi, Ming, Bandekar, R, Vermeulen, J T, Cornfeld, M, Hudes, G R. Randomised phase II study of siltuximab (CNTO 328), an anti-IL-6 monoclonal antibody, in combination with mitoxantrone/prednisone versus mitoxantrone/prednisone alone in metastatic castration-resistant prostate cancer. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2012; 48(1):85	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, Phase II-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Der Einschluss in die Studie wurde durch das Independent Data Monitoring Committee vorzeitig gestoppt, nachdem ein Ungleichgewicht bei den Patientencharakteristika (zugunsten der Mitoxantron/Prednison Gruppe) festgestellt wurde, wodurch es unwahrscheinlich ist, dass die Studie den primären Endpunkt erreicht.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns sowie des vorzeitigen Studienabbruchs wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: rPFS**

**17. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****17. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NCT00676650 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: NCT00676650

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Michaelson, M Dror, Oudard, Stephane, Ou, Yen-Chuan, Sengelov, Lisa, Saad, Fred, Houede, Nadine, Ostler, Peter, Stenzl, Arnulf, Daugaard, Gedcke, Jones, Robert, Laestadius, Fredrik, Ullen, Anders, Bahl, Amit, Castellano, Daniel, Gschwend, Juergen, Maurina, Tristan, Chow Maneval, Edna, Wang, Shaw-Ling, Lechuga, Maria Jose, Paolini, Jolanda, Chen, Isan. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib plus prednisone versus prednisone alone in progressive, metastatic, castration-resistant prostate cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014; 32(2):76	A

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie.

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse aufgrund der Bedeutungslosigkeit (Unwahrscheinlichkeit eines statistischen Unterschieds zwischen den Gruppen im OS) durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee beendet.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****21. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****21. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NCT01234311 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: NCT01234311

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Sternberg, Cora, Armstrong, Andrew, Pili, Roberto, Ng, Siobhan, Huddart, Robert, Agarwal, Neeraj, Khvorostenko, Denis, Lyulko, Olexiy, Brize, Arija, Vogelzang, Nicholas, Delva, Remy, Harza, Mihai, Thanos, Anastasios, James, Nicholas, Werbrouck, Patrick, Bogemann, Martin, Hutson, Thomas, Milecki, Piotr, Chowdhury, Simon, Gallardo, Enrique, Schwartzmann, Gilberto, Pouget, Jean-Christophe, Baton, Frederique, Nederman, Thore, Tuvesson, Helen, Carducci, Michael. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016; 34(22):2636	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte, Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---



**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblinded Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie NCT01972217 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: NCT01972217

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clarke, Noel, Wiechno, Pawel, Alekseev, Boris, Sala, Nuria, Jones, Robert, Kocak, Ivo, Chiuri, Vincenzo Emanuele, Jassem, Jacek, Flechon, Aude, Redfern, Charles, Goessl, Carsten, Burgents, Joseph, Kozarski, Robert, Hodgson, Darren, Learoyd, Maria, Saad, Fred. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. Oncology. 2018//;19(7):975	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte, Phase II-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****5. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird demnach als niedrig eingestuft.

---



Tabelle 4-246 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CHAARTED (Studien für die Indirekte Vergleiche)

Studie: NCT00309985

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Christos E. Kyriakopoulos, Yu-Hui Chen, Michael A. Carducci, Glenn Liu, David F. Jarrard, Noah M. Hahn, Daniel H. Shevrin, Robert Dreicer, Maha Hussain, Mario Eisenberger, Manish Kohli, Elizabeth R. Plimack, Nicholas J. Vogelzang, Joel Picus, Matthew M. Cooney, Jorge A. Garcia, Robert S. DiPaola, and Christopher J. Sweeney. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. American Society of Clinical Oncology, 2018.	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, Phase III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: rPFS****9. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes rPFS wird als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: OS****9. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS wird als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: FACT-P****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach nicht verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es liegt kein Hinweis auf ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes FACT-P wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

---

**Anhang 4-G: Appendix**

**Detailtabellen der Subgruppen der Endpunkte mit übergeordnet statistisch signifikantem Ergebnis**

Tabelle 4-247 (Anhang): Mortalität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes OS

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT			
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	83/525 (15,8%)	NA [NA; NA]	117/527 (22,2%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,51; 0,89] p=0,0056	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	21/149 (14,1%)	NA [NA; NA]	43/182 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,32; 0,91] p=0,0209	0,6197
	<b>65- &lt; 75</b>	42/243 (17,3%)	NA [NA; NA]	51/232 (22,0%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,46; 1,05] p=0,0857	NA
	<b>≥ 75</b>	20/133 (15,0%)	NA [NA; NA]	23/113 (20,4%)	NA [30,06; NA]	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4471	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	60/354 (16,9%)	NA [NA; NA]	90/365 (24,7%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,46; 0,88] p=0,0066	0,2480
	<b>Schwarz</b>	1/10 (10,0%)	NA [21,39; NA]	3/9 (33,3%)	NA [0,36; NA]	NA [NA; NA] p=0,9977	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	14/119 (11,8%)	NA [NA; NA]	19/110 (17,3%)	NA [30,06; NA]	0,71 [0,36; 1,42] p=0,3329	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT			
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Andere Ethnie</b>	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,48; 4,60] p=0,4911	NA
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	21/173 (12,1%)	NA [NA; NA]	29/173 (16,8%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,41; 1,25] p=0,2369	0,8126
	<b>Rest der Welt</b>	62/352 (17,6%)	NA [NA; NA]	88/354 (24,9%)	NA [30,06; NA]	0,66 [0,47; 0,91] p=0,0119	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	41/328 (12,5%)	NA [NA; NA]	60/348 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,47; 1,04] p=0,0767	0,7740
	<b>1</b>	42/197 (21,3%)	NA [28,71; NA]	57/178 (32,0%)	NA [23,95; NA]	0,66 [0,44; 0,99] p=0,0449	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	20/56 (35,7%)	NA [21,06; NA]	25/72 (34,7%)	26,64 [23,16; NA]	0,98 [0,53; 1,81] p=0,9522	0,2018
	<b>Nein</b>	63/469 (13,4%)	NA [NA; NA]	92/455 (20,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,45; 0,86] p=0,0043	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	28/289 (9,7%)	NA [NA; NA]	53/269 (19,7%)	NA [30,06; NA]	0,48 [0,30; 0,77] p=0,0021	0,0429
	<b>Nein</b>	55/236 (23,3%)	NA [NA; NA]	64/258 (24,8%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,63; 1,31] p=0,6135	NA



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	37/318 (11,6%)	NA [NA; NA]	42/331 (12,7%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,57; 1,39] p=0,6165	0,0416
	> 10	46/207 (22,2%)	NA [NA; NA]	75/196 (38,3%)	24,31 [22,93; NA]	0,49 [0,34; 0,72] p=0,0002	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	58/285 (20,4%)	NA [NA; NA]	66/241 (27,4%)	NA [30,06; NA]	0,67 [0,47; 0,95] p=0,0247	0,6350
	Nein	25/240 (10,4%)	NA [NA; NA]	51/286 (17,8%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,34; 0,91] p=0,0197	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	18/60 (30,0%)	NA [23,20; NA]	25/60 (41,7%)	NA [17,38; NA]	0,63 [0,34; 1,17] p=0,1414	0,8463
	Nein	62/443 (14,0%)	NA [NA; NA]	86/442 (19,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,49; 0,95] p=0,0227	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	40/177 (22,6%)	NA [NA; NA]	61/180 (33,9%)	NA [24,51; NA]	0,64 [0,43; 0,96] p=0,0294	0,6254
	Nein	43/346 (12,4%)	NA [NA; NA]	56/345 (16,2%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,48; 1,08] p=0,1118	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	21/174 (12,1%)	NA [NA; NA]	34/169 (20,1%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,33; 0,97] p=0,0378	0,3577

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
	> 7	62/351 (17,7%)	NA [NA; NA]	83/358 (23,2%)	NA [30,06; NA]	0,72 [0,52; 1,00] p=0,0531	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	11/58 (19,0%)	NA [23,46; NA]	9/55 (16,4%)	NA [23,82; NA]	1,23 [0,51; 2,97] p=0,6525	0,1828
	Nein	72/467 (15,4%)	NA [NA; NA]	108/472 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,46; 0,84] p=0,0018	NA
mHSPC	Low Volume	14/200 (7,0%)	NA [NA; NA]	20/192 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,34; 1,34] p=0,2601	0,9376
	High Volume	69/325 (21,2%)	NA [NA; NA]	97/335 (29,0%)	NA [26,78; NA]	0,68 [0,50; 0,92] p=0,0137	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	12/38 (31,6%)	NA [22,37; NA]	0,34 [0,12; 0,97] p=0,0439	0,1375
	Nein	78/478 (16,3%)	NA [NA; NA]	105/489 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,53; 0,96] p=0,0247	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-248 (Anhang): Mortalität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes PFS

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	134/525 (25,5%)	NA [NA; NA]	231/527 (43,8%)	22,08 [18,46; 32,92]	0,48 [0,39; 0,60] p<0,0001	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	40/149 (26,8%)	NA [NA; NA]	85/182 (46,7%)	18,43 [14,72; NA]	0,43 [0,30; 0,64] p<0,0001	0,3575
	<b>65- &lt; 75</b>	61/243 (25,1%)	NA [28,71; NA]	105/232 (45,3%)	22,05 [18,40; NA]	0,45 [0,33; 0,62] p<0,0001	NA
	<b>≥ 75</b>	33/133 (24,8%)	NA [25,27; NA]	41/113 (36,3%)	32,92 [18,86; 32,92]	0,71 [0,44; 1,13] p=0,1488	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	93/354 (26,3%)	NA [28,71; NA]	167/365 (45,8%)	21,95 [18,17; 32,92]	0,46 [0,36; 0,60] p<0,0001	0,3559
	<b>Schwarz</b>	2/10 (20,0%)	NA [10,91; NA]	5/9 (55,6%)	14,75 [0,36; NA]	0,36 [0,06; 2,10] p=0,2537	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	25/119 (21,0%)	NA [NA; NA]	42/110 (38,2%)	22,08 [18,40; NA]	0,48 [0,29; 0,80] p=0,0045	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	14/42 (33,3%)	NA [18,23; NA]	17/43 (39,5%)	25,79 [18,27; NA]	0,82 [0,39; 1,72] p=0,5960	NA
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	32/173 (18,5%)	NA [NA; NA]	67/173 (38,7%)	30,49 [21,95; 32,92]	0,42 [0,28; 0,64] p<0,0001	0,4226

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
	<b>Rest der Welt</b>	102/352 (29,0%)	NA [28,71; NA]	164/354 (46,3%)	21,36 [18,17; 25,56]	0,51 [0,40; 0,66] p<0,0001	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	79/328 (24,1%)	NA [NA; NA]	142/348 (40,8%)	30,49 [22,01; 32,92]	0,51 [0,38; 0,67] p<0,0001	0,5279
	<b>1</b>	55/197 (27,9%)	28,71 [28,71; NA]	89/178 (50,0%)	14,98 [14,59; 21,98]	0,45 [0,32; 0,63] p<0,0001	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	25/56 (44,6%)	23,72 [14,78; NA]	38/72 (52,8%)	14,85 [10,91; NA]	0,74 [0,44; 1,25] p=0,2657	0,0948
	<b>Nein</b>	109/469 (23,2%)	NA [NA; NA]	193/455 (42,4%)	22,96 [21,85; 32,92]	0,46 [0,36; 0,58] p<0,0001	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	49/289 (17,0%)	NA [NA; NA]	102/269 (37,9%)	32,92 [22,01; NA]	0,38 [0,27; 0,54] p<0,0001	0,0455
	<b>Nein</b>	85/236 (36,0%)	NA [23,72; NA]	129/258 (50,0%)	18,23 [14,75; 22,08]	0,61 [0,47; 0,81] p=0,0007	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	62/318 (19,5%)	NA [NA; NA]	117/331 (35,3%)	30,49 [25,56; NA]	0,50 [0,36; 0,68] p<0,0001	0,3097
	<b>&gt; 10</b>	72/207 (34,8%)	24,38 [22,44; NA]	114/196 (58,2%)	14,49 [10,91; 14,72]	0,41 [0,30; 0,55] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	92/285 (32,3%)	NA [23,72; NA]	119/241 (49,4%)	15,44 [14,69; 22,05]	0,50 [0,38; 0,66] p<0,0001	0,2802
	Nein	42/240 (17,5%)	NA [NA; NA]	112/286 (39,2%)	30,49 [21,98; 32,92]	0,39 [0,27; 0,55] p<0,0001	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	21/60 (35,0%)	22,44 [18,27; NA]	30/60 (50,0%)	14,55 [9,13; NA]	0,47 [0,26; 0,84] p=0,0108	0,8727
	Nein	109/443 (24,6%)	NA [NA; NA]	191/442 (43,2%)	22,96 [21,36; 32,92]	0,48 [0,38; 0,61] p<0,0001	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	69/177 (39,0%)	22,44 [18,89; NA]	98/180 (54,4%)	14,69 [13,04; 18,40]	0,54 [0,39; 0,74] p=0,0001	0,2279
	Nein	64/346 (18,5%)	NA [NA; NA]	133/345 (38,6%)	30,49 [22,96; 32,92]	0,42 [0,31; 0,57] p<0,0001	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	41/174 (23,6%)	NA [28,71; NA]	65/169 (38,5%)	30,49 [22,08; NA]	0,54 [0,36; 0,80] p=0,0020	0,6669
	> 7	93/351 (26,5%)	NA [NA; NA]	166/358 (46,4%)	18,63 [18,17; 25,56]	0,47 [0,37; 0,61] p<0,0001	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	10/58 (17,2%)	NA [21,91; NA]	19/55 (34,5%)	22,08 [16,66; NA]	0,42 [0,19; 0,93] p=0,0332	0,8322

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
	<b>Nein</b>	124/467 (26,6%)	NA [NA; NA]	212/472 (44,9%)	22,05 [18,40; 32,92]	0,49 [0,39; 0,61] p<0,0001	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	25/200 (12,5%)	NA [NA; NA]	58/192 (30,2%)	30,49 [25,79; NA]	0,36 [0,23; 0,58] p<0,0001	0,2195
	<b>High Volume</b>	109/325 (33,5%)	NA [22,44; NA]	173/335 (51,6%)	14,85 [14,62; 18,46]	0,52 [0,41; 0,66] p<0,0001	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	10/47 (21,3%)	NA [22,11; NA]	16/38 (42,1%)	NA [7,20; NA]	0,37 [0,16; 0,84] p=0,0183	0,3465
	<b>Nein</b>	124/478 (25,9%)	NA [NA; NA]	215/489 (44,0%)	22,08 [18,63; 32,92]	0,50 [0,40; 0,62] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-249 (Anhang): Mortalität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes rPFS

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	44/525 (8,4%)	NA [NA; NA]	100/527 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,27; 0,56] p<0,0001	NA
<b>Alter</b>	< 65	19/149 (12,8%)	NA [NA; NA]	48/182 (26,4%)	NA [28,98; NA]	0,41 [0,24; 0,71] p=0,0013	0,9992
	65- < 75	19/243 (7,8%)	NA [NA; NA]	40/232 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,22; 0,67] p=0,0006	NA
	≥ 75	6/133 (4,5%)	NA [NA; NA]	12/113 (10,6%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,16; 1,18] p=0,1009	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	26/354 (7,3%)	NA [NA; NA]	64/365 (17,5%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,24; 0,60] p<0,0001	0,9807
	<b>Schwarz</b>		NA [NA; NA]		NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	13/119 (10,9%)	NA [NA; NA]	26/110 (23,6%)	NA [29,04; NA]	0,45 [0,23; 0,88] p=0,0189	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	10/43 (23,3%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,15; 1,34] p=0,1492	NA
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	11/173 (6,4%)	NA [NA; NA]	24/173 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,21; 0,86] p=0,0174	0,8181

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
	<b>Rest der Welt</b>	33/352 (9,4%)	NA [NA; NA]	76/354 (21,5%)	NA [28,98; NA]	0,38 [0,25; 0,57] p<0,0001	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	26/328 (7,9%)	NA [NA; NA]	66/348 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,23; 0,57] p<0,0001	0,7535
	<b>1</b>	18/197 (9,1%)	NA [NA; NA]	34/178 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,23; 0,76] p=0,0041	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	12/72 (16,7%)	NA [25,23; NA]	0,80 [0,32; 2,00] p=0,6369	0,0831
	<b>Nein</b>	36/469 (7,7%)	NA [NA; NA]	88/455 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,23; 0,51] p<0,0001	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	14/289 (4,8%)	NA [NA; NA]	46/269 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,14; 0,46] p<0,0001	0,0408
	<b>Nein</b>	30/236 (12,7%)	NA [NA; NA]	54/258 (20,9%)	NA [29,04; NA]	0,55 [0,35; 0,87] p=0,0104	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	14/318 (4,4%)	NA [NA; NA]	46/331 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,16; 0,53] p<0,0001	0,3527
	<b>&gt; 10</b>	30/207 (14,5%)	NA [NA; NA]	54/196 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,27; 0,66] p=0,0002	NA



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	26/285 (9,1%)	NA [NA; NA]	55/241 (22,8%)	NA [28,98; NA]	0,34 [0,21; 0,54] p<0,0001	0,4265
	Nein	18/240 (7,5%)	NA [NA; NA]	45/286 (15,7%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,26; 0,79] p=0,0050	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,29; 1,64] p=0,3999	0,1655
	Nein	32/443 (7,2%)	NA [NA; NA]	84/442 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,22; 0,51] p<0,0001	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	28/177 (15,8%)	NA [NA; NA]	49/180 (27,2%)	29,04 [24,71; NA]	0,50 [0,31; 0,80] p=0,0039	0,1319
	Nein	16/346 (4,6%)	NA [NA; NA]	50/345 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,16; 0,51] p<0,0001	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	7/174 (4,0%)	NA [NA; NA]	30/169 (17,8%)	NA [29,04; NA]	0,21 [0,09; 0,47] p=0,0002	0,0605
	> 7	37/351 (10,5%)	NA [NA; NA]	70/358 (19,6%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,32; 0,71] p=0,0003	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	9/55 (16,4%)	NA [25,23; NA]	0,55 [0,18; 1,69] p=0,2969	0,5365

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT			
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	Nein	39/467 (8,4%)	NA [NA; NA]	91/472 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,26; 0,55] p<0,0001	NA
mHSPC	Low Volume	5/200 (2,5%)	NA [NA; NA]	26/192 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,16 [0,06; 0,43] p=0,0002	0,0474
	High Volume	39/325 (12,0%)	NA [NA; NA]	74/335 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,32; 0,70] p=0,0002	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	7/38 (18,4%)	NA [NA; NA]	NA	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9957	0,9772
	Nein	44/478 (9,2%)	NA [NA; NA]	93/489 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,43 [0,30; 0,61] p<0,0001	NA

Tabelle 4-250 (Anhang): Morbidität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes PFS2

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT			
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Gesamt	Gesamt	88/525 (16,8%)	NA [NA; NA]	121/527 (23,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,50; 0,86] p=0,0028	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
Alter	< 65	21/149 (14,1%)	NA [NA; NA]	43/182 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,31; 0,88] p=0,0143	0,5066
	65- < 75	45/243 (18,5%)	NA [NA; NA]	54/232 (23,3%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,44; 0,98] p=0,0422	NA
	≥ 75	22/133 (16,5%)	NA [NA; NA]	24/113 (21,2%)	NA [30,06; NA]	0,82 [0,46; 1,46] p=0,4976	NA
Ethnie	Weiß	62/354 (17,5%)	NA [NA; NA]	91/365 (24,9%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,45; 0,86] p=0,0037	0,4737
	Schwarz	1/10 (10,0%)	NA [21,39; NA]	2/9 (22,2%)	NA [0,36; NA]	NA [NA; NA] p=0,9984	NA
	Asiatischer Herkunft	17/119 (14,3%)	NA [NA; NA]	22/110 (20,0%)	NA [30,06; NA]	0,70 [0,37; 1,32] p=0,2673	NA
	Andere Ethnie	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,46; 4,49] p=0,5264	NA
Region	Europa/ Nordamerika	23/173 (13,3%)	NA [NA; NA]	30/173 (17,3%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,42; 1,25] p=0,2418	0,6899
	Rest der Welt	65/352 (18,5%)	NA [NA; NA]	91/354 (25,7%)	NA [30,06; NA]	0,64 [0,46; 0,88] p=0,0054	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
Baseline ECOG Performance Status	0	48/328 (14,6%)	NA [NA; NA]	63/348 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,50; 1,07] p=0,1067	0,3983
	1	40/197 (20,3%)	NA [28,71; NA]	58/178 (32,6%)	NA [22,93; NA]	0,60 [0,40; 0,90] p=0,0130	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	19/56 (33,9%)	NA [22,83; NA]	22/72 (30,6%)	NA [23,36; NA]	0,96 [0,51; 1,80] p=0,8994	0,1603
	Nein	69/469 (14,7%)	NA [NA; NA]	99/455 (21,8%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,45; 0,83] p=0,0018	NA
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	29/289 (10,0%)	NA [NA; NA]	56/269 (20,8%)	NA [30,06; NA]	0,45 [0,28; 0,70] p=0,0005	0,0120
	Nein	59/236 (25,0%)	NA [NA; NA]	65/258 (25,2%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6294	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	39/318 (12,3%)	NA [NA; NA]	48/331 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,52; 1,20] p=0,2699	0,1054
	> 10	49/207 (23,7%)	NA [NA; NA]	73/196 (37,2%)	23,95 [21,62; NA]	0,49 [0,34; 0,71] p=0,0002	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	63/285 (22,1%)	NA [NA; NA]	68/241 (28,2%)	NA [30,06; NA]	0,68 [0,48; 0,95] p=0,0264	0,3939

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
	<b>Nein</b>	25/240 (10,4%)	NA [NA; NA]	53/286 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,31; 0,82] p=0,0057	NA
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	19/60 (31,7%)	NA [22,14; NA]	24/60 (40,0%)	NA [16,85; NA]	0,67 [0,36; 1,24] p=0,1987	0,9302
	<b>Nein</b>	66/443 (14,9%)	NA [NA; NA]	92/442 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,47; 0,88] p=0,0060	NA
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	43/177 (24,3%)	NA [NA; NA]	61/180 (33,9%)	NA [23,36; NA]	0,64 [0,43; 0,94] p=0,0249	0,7905
	<b>Nein</b>	45/346 (13,0%)	NA [NA; NA]	60/345 (17,4%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,46; 1,00] p=0,0530	NA
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	24/174 (13,8%)	NA [NA; NA]	36/169 (21,3%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,35; 0,98] p=0,0427	0,4927
	> 7	64/351 (18,2%)	NA [NA; NA]	85/358 (23,7%)	NA [30,06; NA]	0,69 [0,50; 0,96] p=0,0264	NA
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	10/58 (17,2%)	NA [NA; NA]	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,47; 3,02] p=0,7126	0,2036
	<b>Nein</b>	78/467 (16,7%)	NA [NA; NA]	113/472 (23,9%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,46; 0,82] p=0,0010	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT			
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
mHSPC	Low Volume	16/200 (8,0%)	NA [NA; NA]	23/192 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,32; 1,16] p=0,1326	0,7995
	High Volume	72/325 (22,2%)	NA [NA; NA]	98/335 (29,3%)	NA [26,78; NA]	0,66 [0,49; 0,90] p=0,0080	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	9/38 (23,7%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,13; 1,21] p=0,1042	0,3084
	Nein	83/478 (17,4%)	NA [NA; NA]	112/489 (22,9%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,51; 0,91] p=0,0085	NA

Tabelle 4-251 (Anhang): Morbidität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Zeit bis zur PSA-Progression

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT			
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Gesamt	Gesamt	109/525 (20,8%)	NA [NA; NA]	302/527 (57,3%)	12,91 [10,19; 14,75]	0,26 [0,21; 0,32] p<0,0001	NA
Alter	< 65	40/149 (26,8%)	NA [NA; NA]	121/182 (66,5%)	9,27 [7,39; 12,03]	0,24 [0,17; 0,35] p<0,0001	0,5602
	65- < 75	45/243 (18,5%)	NA [NA; NA]	130/232 (56,0%)	14,75 [10,19; 18,43]	0,24 [0,17; 0,34] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
	≥ 75	24/133 (18,0%)	NA [NA; NA]	51/113 (45,1%)	18,46 [13,01; NA]	0,33 [0,20; 0,54] p<0,0001	NA
Ethnie	Weiß	78/354 (22,0%)	NA [NA; NA]	216/365 (59,2%)	11,04 [9,23; 14,75]	0,26 [0,20; 0,34] p<0,0001	0,3563
	Schwarz	3/10 (30,0%)	NA [8,31; NA]	4/9 (44,4%)	18,82 [2,96; NA]	0,17 [0,02; 1,58] p=0,1204	NA
	Asiatischer Herkunft	18/119 (15,1%)	NA [NA; NA]	62/110 (56,4%)	12,95 [10,09; 18,43]	0,21 [0,12; 0,35] p<0,0001	NA
	Andere Ethnie	10/42 (23,8%)	NA [NA; NA]	20/43 (46,5%)	22,05 [14,62; NA]	0,45 [0,20; 0,98] p=0,0458	NA
Region	Europa/ Nordamerika	29/173 (16,8%)	NA [NA; NA]	92/173 (53,2%)	14,78 [10,19; 20,27]	0,24 [0,16; 0,37] p<0,0001	0,6746
	Rest der Welt	80/352 (22,7%)	NA [NA; NA]	210/354 (59,3%)	11,11 [9,27; 14,75]	0,27 [0,21; 0,35] p<0,0001	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	61/328 (18,6%)	NA [NA; NA]	192/348 (55,2%)	14,75 [12,85; 18,43]	0,25 [0,19; 0,34] p<0,0001	0,8537
	1	48/197 (24,4%)	NA [NA; NA]	109/178 (61,2%)	9,27 [7,39; 12,91]	0,27 [0,19; 0,38] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	15/56 (26,8%)	NA [20,27; NA]	44/72 (61,1%)	9,17 [5,65; 10,19]	0,27 [0,15; 0,50] p<0,0001	0,6449
	Nein	94/469 (20,0%)	NA [NA; NA]	258/455 (56,7%)	14,75 [11,07; 16,59]	0,26 [0,20; 0,33] p<0,0001	NA
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	42/289 (14,5%)	NA [NA; NA]	143/269 (53,2%)	16,59 [12,03; 18,56]	0,21 [0,15; 0,29] p<0,0001	0,0461
	Nein	67/236 (28,4%)	NA [NA; NA]	159/258 (61,6%)	10,15 [8,35; 13,01]	0,33 [0,24; 0,44] p<0,0001	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	33/318 (10,4%)	NA [NA; NA]	165/331 (49,8%)	18,43 [14,78; NA]	0,16 [0,11; 0,24] p<0,0001	0,0118
	> 10	76/207 (36,7%)	NA [20,27; NA]	137/196 (69,9%)	6,50 [5,58; 8,28]	0,31 [0,23; 0,41] p<0,0001	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	79/285 (27,7%)	NA [NA; NA]	160/241 (66,4%)	8,31 [7,39; 10,09]	0,26 [0,20; 0,34] p<0,0001	0,2801
	Nein	30/240 (12,5%)	NA [NA; NA]	142/286 (49,7%)	18,43 [14,75; NA]	0,20 [0,13; 0,29] p<0,0001	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	21/60 (35,0%)	NA [12,91; NA]	30/60 (50,0%)	10,19 [5,55; NA]	0,51 [0,29; 0,91] p=0,0220	0,0231



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
	<b>Nein</b>	84/443 (19,0%)	NA [NA; NA]	259/442 (58,6%)	13,01 [10,19; 14,88]	0,23 [0,18; 0,30] p<0,0001	NA
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	61/177 (34,5%)	NA [22,21; NA]	124/180 (68,9%)	7,39 [6,47; 9,23]	0,33 [0,24; 0,45] p<0,0001	0,0508
	<b>Nein</b>	47/346 (13,6%)	NA [NA; NA]	177/345 (51,3%)	18,37 [14,75; 20,27]	0,20 [0,14; 0,28] p<0,0001	NA
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	<b>≤ 7</b>	28/174 (16,1%)	NA [NA; NA]	79/169 (46,7%)	20,27 [14,75; NA]	0,28 [0,18; 0,42] p<0,0001	0,9231
	<b>&gt; 7</b>	81/351 (23,1%)	NA [NA; NA]	223/358 (62,3%)	10,19 [9,23; 12,91]	0,26 [0,20; 0,34] p<0,0001	NA
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	14/58 (24,1%)	NA [NA; NA]	26/55 (47,3%)	18,43 [10,15; NA]	0,44 [0,23; 0,85] p=0,0141	0,1075
	<b>Nein</b>	95/467 (20,3%)	NA [NA; NA]	276/472 (58,5%)	12,91 [10,15; 14,75]	0,25 [0,20; 0,32] p<0,0001	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	14/200 (7,0%)	NA [NA; NA]	95/192 (49,5%)	18,46 [14,78; NA]	0,11 [0,06; 0,20] p<0,0001	0,0008
	<b>High Volume</b>	95/325 (29,2%)	NA [NA; NA]	207/335 (61,8%)	9,23 [7,46; 11,04]	0,33 [0,26; 0,42] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]		
Lokalisierte Therapie	Ja	5/47 (10,6%)	NA [25,76; NA]	18/38 (47,4%)	16,66 [3,71; NA]	0,18 [0,07; 0,48] p=0,0007	0,1577
	Nein	104/478 (21,8%)	NA [NA; NA]	284/489 (58,1%)	12,91 [10,19; 14,75]	0,27 [0,22; 0,34] p<0,0001	NA

Tabelle 4-252 (Anhang): Morbidität – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes BPI – Stärkster Schmerz – Verbesserung – MCID 2

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT			Placebo + ADT			OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%)	Ereignisse	Median [95%-KI]					
Gesamt	Gesamt	89/525 (17,0%)	89/525 (17,0%)	NA [NA; NA]	65/527 (12,3%)	65/527 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,45 [1,03; 2,05] p=0,0344	1,37 [1,02; 1,85] p=0,0353	4,60% [0,40%; 8,90%] p=0,0338	1,40 [1,01; 1,93] p=0,0412	NA
Alter	< 65	28/149 (18,8%)	28/149 (18,8%)	NA [NA; NA]	22/182 (12,1%)	22/182 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,97; 3,32] p=0,0624	1,64 [0,97; 2,76] p=0,0631	7,40% [-0,40%; 15,30%] p=0,0636	1,63 [0,93; 2,86] p=0,0906	0,6968
	65- < 75	43/243 (17,7%)	43/243 (17,7%)	NA [NA; NA]	29/232 (12,5%)	29/232 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,87; 2,47] p=0,1498	1,38 [0,89; 2,13] p=0,1514	4,70% [-1,60%; 11,00%] p=0,1452	1,39 [0,86; 2,25] p=0,1773	NA
	≥ 75	18/133 (13,5%)	18/133 (13,5%)	NA [NA; NA]	14/113 (12,4%)	14/113 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,52; 2,33] p=0,7960	1,09 [0,57; 2,10] p=0,7961	1,10% [-7,40%; 9,70%] p=0,7958	1,11 [0,55; 2,25] p=0,7642	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT			Placebo + ADT							
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%)	Ereignisse	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	62/354 (17,5%)	62/354 (17,5%)	NA [NA; NA]	43/365 (11,8%)	43/365 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,62 [1,06; 2,48] p=0,0244	1,51 [1,05; 2,16] p=0,0253	5,90% [0,80%; 11,10%] p=0,0237	1,50 [1,02; 2,22] p=0,0407	0,7328
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/9 (33,3%)	3/9 (33,3%)	NA [1,91; NA]	NA [NA; NA] p=0,0227	NA [NA; NA] NA	-45,30% [-81,40%; -9,10%] p=0,0142	NA [NA; NA] p=0,9982	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	19/119 (16,0%)	19/119 (16,0%)	NA [NA; NA]	10/110 (9,1%)	10/110 (9,1%)	NA [27,63; NA]	2,01 [0,88; 4,55] p=0,0925	1,83 [0,89; 3,74] p=0,0986	7,60% [-1,10%; 16,20%] p=0,0874	1,93 [0,90; 4,17] p=0,0926	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	8/42 (19,0%)	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	9/43 (20,9%)	NA [22,96; NA]	0,77 [0,26; 2,33] p=0,6535	0,81 [0,31; 2,06] p=0,6522	-4,00% [-21,20%; 13,20%] p=0,6467	0,89 [0,32; 2,43] p=0,8130	NA
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	26/173 (15,0%)	26/173 (15,0%)	NA [NA; NA]	25/173 (14,5%)	25/173 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,58; 1,90] p=0,8842	1,04 [0,63; 1,72] p=0,8835	0,60% [-6,90%; 8,00%] p=0,8835	1,07 [0,62; 1,86] p=0,8108	0,2471
	<b>Rest der Welt</b>	63/352 (17,9%)	63/352 (17,9%)	NA [NA; NA]	40/354 (11,3%)	40/354 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,71 [1,12; 2,63] p=0,0128	1,59 [1,10; 2,29] p=0,0141	6,60% [1,40%; 11,80%] p=0,0125	1,60 [1,08; 2,38] p=0,0205	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	36/328 (11,0%)	36/328 (11,0%)	NA [NA; NA]	39/348 (11,2%)	39/348 (11,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,62; 1,61] p=0,9895	1,00 [0,65; 1,52] p=0,9895	0,00% [-4,80%; 4,70%] p=0,9895	1,00 [0,63; 1,57] p=0,9912	0,0568
	<b>1</b>	53/197 (26,9%)	53/197 (26,9%)	NA [NA; NA]	26/178 (14,6%)	26/178 (14,6%)	NA [NA; NA]	2,19 [1,29; 3,72] p=0,0032	1,85 [1,22; 2,81] p=0,0039	12,60% [4,30%; 20,80%] p=0,0028	1,93 [1,20; 3,11] p=0,0068	NA
<b>Viszerale Metastasen zum</b>	<b>Ja</b>	10/56 (17,9%)	10/56 (17,9%)	NA [NA; NA]	13/72 (18,1%)	13/72 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,35; 2,15] p=0,7568	0,88 [0,39; 1,99] p=0,7650	-2,20% [-16,00%; 11,70%] p=0,7605	0,89 [0,39; 2,08] p=0,7957	0,3349

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT			Placebo + ADT							
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%)	Ereignisse	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Nein</b>	79/469 (16,8%)	79/469 (16,8%)	NA [NA; NA]	52/455 (11,4%)	52/455 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,56 [1,07; 2,27] p=0,0193	1,47 [1,06; 2,04] p=0,0206	5,40% [0,90%; 9,90%] p=0,0188	1,50 [1,06; 2,14] p=0,0224	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	47/289 (16,3%)	47/289 (16,3%)	NA [NA; NA]	33/269 (12,3%)	33/269 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,87; 2,27] p=0,1653	1,34 [0,88; 2,04] p=0,1674	4,20% [-1,70%; 10,00%] p=0,1613	1,38 [0,89; 2,17] p=0,1534	0,9741
	<b>Nein</b>	42/236 (17,8%)	42/236 (17,8%)	NA [NA; NA]	32/258 (12,4%)	32/258 (12,4%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,90; 2,39] p=0,1179	1,40 [0,91; 2,14] p=0,1230	5,10% [-1,40%; 11,50%] p=0,1252	1,40 [0,88; 2,22] p=0,1605	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	40/318 (12,6%)	40/318 (12,6%)	NA [NA; NA]	43/331 (13,0%)	43/331 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,60; 1,51] p=0,8364	0,96 [0,64; 1,43] p=0,8359	-0,50% [-5,70%; 4,60%] p=0,8362	0,99 [0,65; 1,53] p=0,9757	0,0315
	<b>&gt; 10</b>	49/207 (23,7%)	49/207 (23,7%)	NA [NA; NA]	22/196 (11,2%)	22/196 (11,2%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,40; 4,23] p=0,0013	2,07 [1,31; 3,29] p=0,0019	12,20% [4,90%; 19,40%] p=0,0010	2,04 [1,23; 3,39] p=0,0060	NA
<b>Baseline PSA-Wert über dem Median</b>	<b>Ja</b>	56/285 (19,6%)	56/285 (19,6%)	NA [NA; NA]	28/241 (11,6%)	28/241 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,79 [1,10; 2,93] p=0,0176	1,65 [1,08; 2,52] p=0,0210	7,60% [1,40%; 13,80%] p=0,0160	1,66 [1,05; 2,62] p=0,0308	0,2067
	<b>Nein</b>	33/240 (13,8%)	33/240 (13,8%)	NA [NA; NA]	37/286 (12,9%)	37/286 (12,9%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,65; 1,78] p=0,7815	1,06 [0,69; 1,63] p=0,7800	0,80% [-5,00%; 6,60%] p=0,7816	1,08 [0,67; 1,73] p=0,7509	NA
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	12/60 (20,0%)	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	11/60 (18,3%)	11/60 (18,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,47; 2,93] p=0,7314	1,14 [0,55; 2,35] p=0,7244	2,50% [-11,60%; 16,70%] p=0,7269	1,02 [0,44; 2,36] p=0,9554	0,4993
	<b>Nein</b>	74/443 (16,7%)	74/443 (16,7%)	NA [NA; NA]	50/442 (11,3%)	50/442 (11,3%)	NA [NA; NA]	1,58 [1,08; 2,33] p=0,0193	1,49 [1,06; 2,07] p=0,0203	5,50% [0,90%; 10,00%] p=0,0188	1,53 [1,07; 2,20] p=0,0200	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT			Placebo + ADT			OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Ereignisse	Median [95%- KI]	n/N (%)	Ereignisse	Median [95%-KI]					
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	38/177 (21,5%)	38/177 (21,5%)	NA [NA; NA]	25/180 (13,9%)	25/180 (13,9%)	NA [27,63; NA]	1,76 [1,00; 3,07] p=0,0485	1,59 [1,00; 2,53] p=0,0504	8,00% [0,20%; 15,90%] p=0,0456	1,57 [0,95; 2,62] p=0,0794	0,6313
	Nein	51/346 (14,7%)	51/346 (14,7%)	NA [NA; NA]	40/345 (11,6%)	40/345 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,85; 2,07] p=0,2155	1,28 [0,87; 1,88] p=0,2154	3,20% [-1,80%; 8,20%] p=0,2123	1,30 [0,86; 1,98] p=0,2095	NA
Gleason Score	≤ 7	28/174 (16,1%)	28/174 (16,1%)	NA [NA; NA]	17/169 (10,1%)	17/169 (10,1%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,88; 3,21] p=0,1191	1,57 [0,88; 2,79] p=0,1234	5,70% [-1,40%; 12,80%] p=0,1143	1,68 [0,92; 3,08] p=0,0936	0,4408
	> 7	61/351 (17,4%)	61/351 (17,4%)	NA [NA; NA]	48/358 (13,4%)	48/358 (13,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,91; 2,07] p=0,1276	1,31 [0,92; 1,86] p=0,1299	4,10% [-1,20%; 9,40%] p=0,1283	1,31 [0,90; 1,92] p=0,1634	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	13/58 (22,4%)	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	8/55 (14,5%)	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,66; 4,65] p=0,2599	1,59 [0,71; 3,58] p=0,2613	8,50% [-5,90%; 22,80%] p=0,2476	1,62 [0,67; 3,91] p=0,2852	0,7351
	Nein	76/467 (16,3%)	76/467 (16,3%)	NA [NA; NA]	57/472 (12,1%)	57/472 (12,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [1,00; 2,09] p=0,0517	1,37 [1,00; 1,89] p=0,0529	4,40% [0,00%; 8,90%] p=0,0515	1,40 [0,99; 1,97] p=0,0589	NA
mHSPC	Low Volume	23/200 (11,5%)	23/200 (11,5%)	NA [NA; NA]	25/192 (13,0%)	25/192 (13,0%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,49; 1,64] p=0,7144	0,91 [0,53; 1,54] p=0,7134	-1,20% [-7,80%; 5,30%] p=0,7138	0,93 [0,53; 1,65] p=0,8132	0,0972
	High Volume	66/325 (20,3%)	66/325 (20,3%)	NA [NA; NA]	40/335 (11,9%)	40/335 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,23; 2,88] p=0,0036	1,70 [1,18; 2,45] p=0,0042	8,30% [2,80%; 13,90%] p=0,0034	1,68 [1,13; 2,49] p=0,0099	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	5/47 (10,6%)	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	5/38 (13,2%)	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,22; 3,27] p=0,8144	0,87 [0,27; 2,76] p=0,8108	-1,70% [-15,50%; 12,20%] p=0,8103	1,04 [0,29; 3,68] p=0,9549	0,3469

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT			Placebo + ADT							
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%)	Ereignisse	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	Nein	84/478 (17,6%)	84/478 (17,6%)	NA [NA; NA]	60/489 (12,3%)	60/489 (12,3%)	NA [NA; NA]	1,53 [1,07; 2,18] p=0,0202	1,43 [1,06; 1,95] p=0,0210	5,30% [0,80%; 9,80%] p=0,0199	1,46 [1,04; 2,03] p=0,0270	NA

Tabelle 4-253 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	507/524 (96,8%)	0,95 [0,95; 1,25]	509/527 (96,6%)	1,71 [1,38; 1,87]	1,05 [0,54; 2,06] p=0,8854	1,00 [0,98; 1,02] p=0,8852	0,20% [-2,00%; 2,30%] p=0,8853	1,22 [1,08; 1,39] p=0,0014	NA
<b>Alter</b>	< 65	141/148 (95,3%)	1,36 [0,95; 1,87]	177/182 (97,3%)	1,87 [1,38; 2,04]	0,56 [0,17; 1,88] p=0,3535	0,98 [0,94; 1,02] p=0,3450	-1,90% [-6,00%; 2,20%] p=0,3537	1,08 [0,86; 1,35] p=0,5226	0,1353
	65- < 75	233/243 (95,9%)	0,95 [0,92; 1,38]	220/232 (94,8%)	1,87 [1,54; 2,43]	1,24 [0,53; 2,90] p=0,6247	1,01 [0,97; 1,05] p=0,6306	0,90% [-2,90%; 4,80%] p=0,6277	1,37 [1,14; 1,66] p=0,0010	NA
	≥ 75	133/133 (100,0%)	0,95 [0,76; 1,28]	112/113 (99,1%)	0,95 [0,85; 1,54]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,03] p=0,3173	0,90% [-0,90%; 2,60%] p=0,3219	1,08 [0,83; 1,41] p=0,5500	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	341/354 (96,3%)	1,28 [0,95; 1,64]	351/365 (96,2%)	1,87 [1,58; 2,14]	1,04 [0,48; 2,26] p=0,9193	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9184	0,10% [-2,60%; 2,90%] p=0,9189	1,16 [1,00; 1,35] p=0,0495	0,2150

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
	Schwarz	10/10 (100,0%)	1,36 [0,03; 1,87]	8/9 (88,9%)	1,02 [0,03; 1,38]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	0,38 [0,11; 1,33] p=0,1296	NA
	Asiatischer Herkunft	114/118 (96,6%)	0,85 [0,62; 0,95]	108/110 (98,2%)	1,58 [0,95; 1,87]	0,25 [0,03; 2,31] p=0,1933	0,97 [0,94; 1,01] p=0,1847	-2,60% [-6,40%; 1,20%] p=0,1827	1,56 [1,18; 2,06] p=0,0017	NA
	Andere Ethnie	42/42 (100,0%)	0,54 [0,07; 1,08]	42/43 (97,7%)	0,92 [0,39; 1,38]	NA [NA; NA] NA	1,02 [0,98; 1,06] p=0,3173	2,00% [-2,30%; 6,30%] p=0,3545	1,06 [0,67; 1,69] p=0,8010	NA
Region	Europa/ Nordamerika	168/173 (97,1%)	0,92 [0,69; 1,02]	165/173 (95,4%)	0,95 [0,89; 1,18]	1,63 [0,52; 5,10] p=0,4028	1,02 [0,98; 1,06] p=0,4013	1,70% [-2,30%; 5,70%] p=0,4005	1,22 [0,98; 1,51] p=0,0758	0,9640
	Rest der Welt	339/351 (96,6%)	1,05 [0,95; 1,61]	344/354 (97,2%)	1,87 [1,71; 2,33]	0,82 [0,35; 1,92] p=0,6476	0,99 [0,97; 1,02] p=0,6474	-0,60% [-3,20%; 2,00%] p=0,6476	1,23 [1,05; 1,43] p=0,0081	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	319/327 (97,6%)	0,95 [0,89; 1,02]	336/348 (96,6%)	1,59 [1,12; 1,87]	1,37 [0,55; 3,45] p=0,5028	1,01 [0,98; 1,04] p=0,4908	0,90% [-1,60%; 3,40%] p=0,4954	1,34 [1,15; 1,57] p=0,0002	0,1010
	1	188/197 (95,4%)	1,51 [0,95; 1,87]	172/178 (96,6%)	1,84 [1,48; 2,07]	0,83 [0,29; 2,41] p=0,7265	0,99 [0,95; 1,04] p=0,7332	-0,70% [-4,70%; 3,30%] p=0,7288	1,06 [0,85; 1,31] p=0,6138	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	54/56 (96,4%)	0,90 [0,53; 1,41]	70/72 (97,2%)	1,40 [0,92; 1,91]	0,82 [0,11; 5,98] p=0,8450	0,99 [0,93; 1,06] p=0,8461	-0,60% [-7,00%; 5,80%] p=0,8464	1,19 [0,81; 1,73] p=0,3772	0,9299
	Nein	453/468 (96,8%)	1,00 [0,95; 1,31]	439/455 (96,5%)	1,84 [1,38; 1,87]	1,12 [0,55; 2,28] p=0,7641	1,00 [0,98; 1,03] p=0,7648	0,40% [-2,00%; 2,70%] p=0,7642	1,23 [1,08; 1,41] p=0,0019	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	276/288 (95,8%)	0,99 [0,95; 1,41]	261/269 (97,0%)	1,81 [1,31; 1,91]	0,70 [0,28; 1,76] p=0,4526	0,99 [0,96; 1,02] p=0,4375	-1,20% [-4,20%; 1,90%] p=0,4434	1,22 [1,03; 1,46] p=0,0228	0,9862
	<b>Nein</b>	231/236 (97,9%)	0,95 [0,95; 1,41]	248/258 (96,1%)	1,68 [1,02; 1,91]	1,80 [0,60; 5,39] p=0,2896	1,02 [0,99; 1,05] p=0,2794	1,60% [-1,30%; 4,60%] p=0,2804	1,20 [1,00; 1,45] p=0,0487	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	311/317 (98,1%)	0,95 [0,89; 1,05]	320/331 (96,7%)	1,68 [1,15; 1,94]	1,81 [0,66; 4,97] p=0,2429	1,02 [0,99; 1,04] p=0,2400	1,50% [-1,00%; 3,90%] p=0,2388	1,28 [1,09; 1,50] p=0,0022	0,2793
	<b>&gt; 10</b>	196/207 (94,7%)	1,18 [0,95; 1,81]	189/196 (96,4%)	1,77 [1,18; 1,91]	0,69 [0,26; 1,80] p=0,4347	0,98 [0,94; 1,03] p=0,4414	-1,60% [-5,70%; 2,50%] p=0,4375	1,14 [0,93; 1,40] p=0,2062	NA
<b>Baseline PSA-Wert über dem Median</b>	<b>Ja</b>	272/285 (95,4%)	1,31 [0,95; 1,68]	235/241 (97,5%)	1,71 [1,25; 1,94]	0,52 [0,19; 1,38] p=0,1803	0,98 [0,95; 1,01] p=0,1748	-2,20% [-5,40%; 0,90%] p=0,1706	1,12 [0,94; 1,34] p=0,1979	0,1313
	<b>Nein</b>	235/239 (98,3%)	0,92 [0,76; 0,95]	274/286 (95,8%)	1,68 [1,12; 1,91]	2,62 [0,83; 8,23] p=0,0893	1,03 [1,00; 1,06] p=0,0780	2,60% [-0,30%; 5,40%] p=0,0765	1,32 [1,10; 1,57] p=0,0022	NA
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	59/60 (98,3%)	0,95 [0,76; 1,64]	57/60 (95,0%)	0,95 [0,79; 1,84]	2,83 [0,32; 24,78] p=0,3474	1,03 [0,97; 1,11] p=0,3458	3,10% [-3,30%; 9,60%] p=0,3419	1,03 [0,71; 1,51] p=0,8640	0,5006
	<b>Nein</b>	426/442 (96,4%)	1,00 [0,95; 1,41]	428/442 (96,8%)	1,84 [1,54; 1,97]	0,86 [0,42; 1,80] p=0,6954	1,00 [0,97; 1,02] p=0,6946	-0,50% [-2,90%; 1,90%] p=0,6947	1,24 [1,08; 1,42] p=0,0018	NA
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	170/177 (96,0%)	1,41 [0,95; 1,84]	176/180 (97,8%)	1,82 [1,31; 2,14]	0,54 [0,15; 1,90] p=0,3331	0,98 [0,95; 1,02] p=0,3334	-1,80% [-5,40%; 1,80%] p=0,3307	1,17 [0,94; 1,45] p=0,1642	0,5020



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
	Nein	335/345 (97,1%)	0,95 [0,89; 1,05]	331/345 (95,9%)	1,68 [1,02; 1,87]	1,39 [0,61; 3,17] p=0,4341	1,01 [0,98; 1,04] p=0,4323	1,10% [-1,60%; 3,80%] p=0,4328	1,25 [1,07; 1,46] p=0,0041	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	168/174 (96,6%)	1,22 [0,95; 1,64]	162/169 (95,9%)	1,94 [1,54; 2,63]	1,17 [0,39; 3,55] p=0,7830	1,01 [0,96; 1,05] p=0,7822	0,60% [-3,50%; 4,60%] p=0,7824	1,25 [1,01; 1,56] p=0,0426	0,8361
	> 7	339/350 (96,9%)	0,95 [0,95; 1,08]	347/358 (96,9%)	1,54 [1,12; 1,87]	0,95 [0,41; 2,20] p=0,9004	1,00 [0,97; 1,03] p=0,9023	-0,20% [-2,70%; 2,40%] p=0,9016	1,23 [1,06; 1,43] p=0,0076	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	58/58 (100,0%)	0,72 [0,46; 0,92]	52/55 (94,5%)	0,95 [0,62; 1,71]	NA [NA; NA] NA	1,06 [0,99; 1,13] p=0,0837	5,60% [-0,50%; 11,60%] p=0,0718	1,54 [1,04; 2,27] p=0,0306	0,2555
	Nein	449/466 (96,4%)	1,03 [0,95; 1,41]	457/472 (96,8%)	1,84 [1,54; 1,91]	0,87 [0,43; 1,77] p=0,7018	1,00 [0,97; 1,02] p=0,7016	-0,50% [-2,80%; 1,90%] p=0,7015	1,20 [1,05; 1,37] p=0,0070	NA
mHSPC	Low Volume	196/199 (98,5%)	0,95 [0,89; 1,28]	184/192 (95,8%)	1,84 [1,12; 1,97]	2,91 [0,75; 11,30] p=0,1092	1,03 [0,99; 1,06] p=0,1107	2,70% [-0,60%; 6,00%] p=0,1087	1,31 [1,07; 1,61] p=0,0103	0,3192
	High Volume	311/325 (95,7%)	1,02 [0,95; 1,41]	325/335 (97,0%)	1,68 [1,18; 1,87]	0,68 [0,30; 1,56] p=0,3582	0,99 [0,96; 1,02] p=0,3631	-1,30% [-4,20%; 1,50%] p=0,3607	1,17 [1,00; 1,37] p=0,0515	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	45/47 (95,7%)	1,18 [0,89; 1,74]	37/38 (97,4%)	1,25 [0,46; 2,60]	0,49 [0,04; 6,38] p=0,5944	0,98 [0,90; 1,06] p=0,5738	-2,20% [-9,80%; 5,40%] p=0,5735	1,22 [0,77; 1,96] p=0,3992	0,4980
	Nein	462/477 (96,9%)	0,95 [0,95; 1,18]	472/489 (96,5%)	1,71 [1,38; 1,87]	1,09 [0,54; 2,22] p=0,8091	1,00 [0,98; 1,03] p=0,8077	0,30% [-2,00%; 2,50%] p=0,8084	1,23 [1,08; 1,40] p=0,0015	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-254 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Schwerwiegende UE

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	104/524 (19,8%)	NA [NA; NA]	107/527 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,72; 1,32] p=0,8630	0,98 [0,77; 1,25] p=0,8631	-0,40% [-5,30%; 4,40%] p=0,8631	0,91 [0,70; 1,20] p=0,5157	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	21/148 (14,2%)	NA [NA; NA]	39/182 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,35; 1,13] p=0,1181	0,68 [0,41; 1,11] p=0,1239	-6,70% [-15,00%; 1,50%] p=0,1101	0,56 [0,33; 0,96] p=0,0353	0,1009
	<b>65- &lt; 75</b>	48/243 (19,8%)	NA [NA; NA]	42/232 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,70; 1,75] p=0,6726	1,08 [0,74; 1,58] p=0,6741	1,50% [-5,60%; 8,60%] p=0,6723	1,08 [0,71; 1,63] p=0,7246	NA
	<b>≥ 75</b>	35/133 (26,3%)	NA [NA; NA]	26/113 (23,0%)	NA [26,74; NA]	1,21 [0,67; 2,20] p=0,5308	1,15 [0,74; 1,79] p=0,5325	3,50% [-7,20%; 14,10%] p=0,5266	1,22 [0,72; 2,04] p=0,4622	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	66/354 (18,6%)	NA [NA; NA]	71/365 (19,5%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,66; 1,38] p=0,8050	0,96 [0,71; 1,30] p=0,8047	-0,70% [-6,50%; 5,00%] p=0,8051	0,89 [0,63; 1,24] p=0,4756	0,1941
	<b>Schwarz</b>	2/10 (20,0%)	NA [1,87; NA]	3/9 (33,3%)	NA [1,94; NA]	0,37 [0,04; 3,29] p=0,4035	0,50 [0,10; 2,36] p=0,3778	-21,50% [-67,20%; 24,10%] p=0,3554	0,44 [0,07; 2,65] p=0,3679	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	24/118 (20,3%)	NA [NA; NA]	27/110 (24,5%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,42; 1,46] p=0,4330	0,82 [0,50; 1,34] p=0,4335	-4,40% [-15,50%; 6,60%] p=0,4344	0,80 [0,46; 1,40] p=0,4336	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	12/42 (28,6%)	NA [21,36; NA]	6/43 (14,0%)	NA [NA; NA]	2,49 [0,79; 7,85] p=0,1029	2,11 [0,81; 5,52] p=0,1277	14,70% [-2,90%; 32,20%] p=0,1013	3,15 [1,00; 9,93] p=0,0503	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Region	Europa/ Nordamerika	27/173 (15,6%)	NA [NA; NA]	43/173 (24,9%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,33; 0,96] p=0,0335	0,63 [0,41; 0,97] p=0,0357	-9,20% [-17,60%; -0,80%] p=0,0317	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0233	0,0196
	Rest der Welt	77/351 (21,9%)	NA [NA; NA]	64/354 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,88; 1,85] p=0,1963	1,22 [0,90; 1,63] p=0,1964	3,90% [-2,00%; 9,80%] p=0,1949	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4129	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	61/327 (18,7%)	NA [NA; NA]	73/348 (21,0%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,57; 1,23] p=0,3707	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3734	-2,80% [-8,80%; 3,20%] p=0,3681	0,82 [0,59; 1,16] p=0,2687	0,3971
	1	43/197 (21,8%)	NA [NA; NA]	33/178 (18,5%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,70; 1,97] p=0,5399	1,14 [0,75; 1,72] p=0,5402	2,60% [-5,70%; 10,90%] p=0,5396	1,02 [0,64; 1,62] p=0,9396	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	17/56 (30,4%)	NA [19,22; NA]	16/72 (22,2%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,70; 3,62] p=0,2697	1,39 [0,77; 2,52] p=0,2692	8,70% [-6,70%; 24,10%] p=0,2685	1,57 [0,78; 3,17] p=0,2105	0,1771
	Nein	87/468 (18,6%)	NA [NA; NA]	91/455 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,66; 1,27] p=0,5875	0,93 [0,71; 1,21] p=0,5871	-1,40% [-6,50%; 3,70%] p=0,5871	0,86 [0,64; 1,16] p=0,3196	NA
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	46/288 (16,0%)	NA [NA; NA]	56/269 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,48; 1,14] p=0,1684	0,78 [0,55; 1,11] p=0,1696	-4,60% [-11,00%; 1,90%] p=0,1678	0,72 [0,49; 1,07] p=0,1058	0,0803
	Nein	58/236 (24,6%)	NA [NA; NA]	51/258 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,84; 1,97] p=0,2494	1,21 [0,87; 1,69] p=0,2503	4,30% [-3,10%; 11,70%] p=0,2525	1,16 [0,80; 1,70] p=0,4366	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	69/317 (21,8%)	NA [NA; NA]	69/331 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,72; 1,53] p=0,7987	1,04 [0,77; 1,40] p=0,7982	0,80% [-5,50%; 7,20%] p=0,7987	1,02 [0,73; 1,42] p=0,9106	0,2654

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
	> 10	35/207 (16,9%)	NA [NA; NA]	38/196 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,52; 1,45] p=0,5894	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5894	-2,10% [-9,60%; 5,40%] p=0,5871	0,75 [0,47; 1,19] p=0,2222	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	60/285 (21,1%)	NA [NA; NA]	55/241 (22,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,59; 1,35] p=0,6034	0,92 [0,66; 1,27] p=0,6056	-1,90% [-9,10%; 5,30%] p=0,6063	0,80 [0,55; 1,16] p=0,2421	0,4373
	Nein	44/239 (18,4%)	NA [NA; NA]	52/286 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,65; 1,59] p=0,9313	1,02 [0,71; 1,46] p=0,9310	0,30% [-6,40%; 7,00%] p=0,9313	1,00 [0,67; 1,49] p=0,9889	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	16/60 (26,7%)	NA [22,67; NA]	18/60 (30,0%)	NA [19,81; NA]	0,84 [0,37; 1,87] p=0,6694	0,88 [0,50; 1,56] p=0,6641	-3,60% [-19,60%; 12,50%] p=0,6625	0,80 [0,41; 1,59] p=0,5313	0,6845
	Nein	80/442 (18,1%)	NA [NA; NA]	83/442 (18,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,68; 1,35] p=0,8093	0,97 [0,73; 1,28] p=0,8095	-0,60% [-5,80%; 4,50%] p=0,8097	0,90 [0,66; 1,23] p=0,5120	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	31/177 (17,5%)	NA [NA; NA]	41/180 (22,8%)	NA [26,74; NA]	0,71 [0,42; 1,20] p=0,1999	0,76 [0,50; 1,16] p=0,2003	-5,50% [-13,80%; 2,90%] p=0,1974	0,67 [0,41; 1,07] p=0,0922	0,0706
	Nein	73/345 (21,2%)	NA [NA; NA]	66/345 (19,1%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,78; 1,65] p=0,5013	1,11 [0,82; 1,49] p=0,5012	2,10% [-3,90%; 8,00%] p=0,5008	1,09 [0,78; 1,52] p=0,6045	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	31/174 (17,8%)	NA [NA; NA]	31/169 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,57; 1,71] p=0,9664	0,99 [0,63; 1,55] p=0,9664	-0,20% [-8,40%; 8,10%] p=0,9665	0,93 [0,57; 1,54] p=0,7874	0,9716
	> 7	73/350 (20,9%)	NA [NA; NA]	76/358 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,68; 1,41] p=0,9097	0,98 [0,74; 1,31] p=0,9098	-0,30% [-6,40%; 5,70%] p=0,9097	0,92 [0,67; 1,27] p=0,6147	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	11/55 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,48; 3,03] p=0,6942	1,15 [0,57; 2,35] p=0,6924	3,00% [-11,90%; 18,00%] p=0,6899	1,19 [0,53; 2,66] p=0,6725	0,5588
	<b>Nein</b>	91/466 (19,5%)	NA [NA; NA]	96/472 (20,3%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,69; 1,30] p=0,7320	0,96 [0,74; 1,24] p=0,7323	-0,90% [-6,00%; 4,20%] p=0,7322	0,88 [0,66; 1,18] p=0,3898	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	36/199 (18,1%)	NA [NA; NA]	38/192 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,55; 1,51] p=0,7173	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7168	-1,40% [-9,20%; 6,30%] p=0,7168	0,89 [0,56; 1,40] p=0,6113	0,8466
	<b>High Volume</b>	68/325 (20,9%)	NA [NA; NA]	69/335 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,70; 1,48] p=0,9247	1,01 [0,75; 1,37] p=0,9247	0,30% [-5,90%; 6,50%] p=0,9245	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7328	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	8/38 (21,1%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,11; 1,40] p=0,1347	0,44 [0,15; 1,33] p=0,1476	-11,80% [-27,50%; 4,00%] p=0,1426	0,34 [0,10; 1,15] p=0,0821	0,0627
	<b>Nein</b>	100/477 (21,0%)	NA [NA; NA]	99/489 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,77; 1,43] p=0,7673	1,04 [0,81; 1,33] p=0,7671	0,80% [-4,30%; 5,90%] p=0,7671	0,98 [0,74; 1,30] p=0,9036	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-255 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	42/524 (8,0%)	NA [NA; NA]	28/527 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,95; 2,55] p=0,0784	1,51 [0,95; 2,40] p=0,0807	2,70% [-0,30%; 5,70%] p=0,0777	1,41 [0,87; 2,27] p=0,1615	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	5/148 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/182 (2,7%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,33; 4,14] p=0,8152	1,16 [0,32; 4,17] p=0,8164	0,50% [-3,30%; 4,20%] p=0,8147	0,87 [0,25; 3,03] p=0,8283	0,8647
	<b>65- &lt; 75</b>	19/243 (7,8%)	NA [NA; NA]	11/232 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,73 [0,80; 3,73] p=0,1600	1,68 [0,81; 3,49] p=0,1647	3,20% [-1,20%; 7,50%] p=0,1545	1,62 [0,77; 3,41] p=0,2067	NA
	<b>≥ 75</b>	18/133 (13,5%)	NA [NA; NA]	12/113 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,60; 2,99] p=0,4772	1,28 [0,65; 2,54] p=0,4734	3,00% [-5,00%; 11,00%] p=0,4670	1,31 [0,61; 2,81] p=0,4793	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	27/354 (7,6%)	NA [NA; NA]	22/365 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,73; 2,32] p=0,3774	1,28 [0,74; 2,19] p=0,3779	1,70% [-2,00%; 5,40%] p=0,3791	1,19 [0,68; 2,10] p=0,5377	0,9924
	<b>Schwarz</b>	2/10 (20,0%)	NA [2,14; NA]	1/9 (11,1%)	NA [0,36; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	23,00% [-4,40%; 50,40%] p=0,1003	NA [NA; NA] p=0,9986	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	8/118 (6,8%)	NA [NA; NA]	5/110 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,49; 4,97] p=0,4459	1,52 [0,51; 4,50] p=0,4476	2,40% [-3,70%; 8,50%] p=0,4406	1,48 [0,48; 4,53] p=0,4914	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	5/42 (11,9%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,80% [0,00%; 17,70%] p=0,0512	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	14/173 (8,1%)	NA [NA; NA]	10/173 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,62; 3,31] p=0,3949	1,41 [0,64; 3,10] p=0,3988	2,30% [-3,00%; 7,70%] p=0,3951	1,37 [0,61; 3,08] p=0,4514	0,9287
	<b>Rest der Welt</b>	28/351 (8,0%)	NA [NA; NA]	18/354 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,88; 2,99] p=0,1196	1,57 [0,89; 2,79] p=0,1223	2,90% [-0,70%; 6,50%] p=0,1182	1,43 [0,79; 2,59] p=0,2368	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	26/327 (8,0%)	NA [NA; NA]	16/348 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,95; 3,44] p=0,0694	1,74 [0,95; 3,20] p=0,0729	3,40% [-0,30%; 7,10%] p=0,0699	1,68 [0,90; 3,14] p=0,1042	0,3131
	<b>1</b>	16/197 (8,1%)	NA [NA; NA]	12/178 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,50; 2,47] p=0,8076	1,10 [0,51; 2,35] p=0,8078	0,70% [-4,60%; 6,00%] p=0,8059	0,93 [0,43; 2,02] p=0,8485	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA]	6/72 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,41; 4,44] p=0,6327	1,31 [0,43; 4,01] p=0,6303	2,60% [-8,00%; 13,10%] p=0,6321	1,17 [0,37; 3,73] p=0,7882	0,7667
	<b>Nein</b>	36/468 (7,7%)	NA [NA; NA]	22/455 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,64 [0,95; 2,84] p=0,0735	1,60 [0,95; 2,69] p=0,0768	2,90% [-0,30%; 6,00%] p=0,0714	1,50 [0,88; 2,56] p=0,1340	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	19/288 (6,6%)	NA [NA; NA]	15/269 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,57; 2,36] p=0,6747	1,16 [0,59; 2,27] p=0,6751	0,90% [-3,10%; 4,80%] p=0,6717	1,12 [0,56; 2,21] p=0,7513	0,3475
	<b>Nein</b>	23/236 (9,7%)	NA [NA; NA]	13/258 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,96; 3,92] p=0,0596	1,85 [0,97; 3,53] p=0,0629	4,50% [-0,20%; 9,10%] p=0,0617	1,67 [0,84; 3,31] p=0,1409	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	28/317 (8,8%)	NA [NA; NA]	17/331 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,96; 3,36] p=0,0648	1,74 [0,96; 3,17] p=0,0695	3,70% [-0,20%; 7,70%] p=0,0637	1,69 [0,92; 3,09] p=0,0886	0,2850

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
	> 10	14/207 (6,8%)	NA [NA; NA]	11/196 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,23 [0,54; 2,82] p=0,6294	1,21 [0,55; 2,67] p=0,6285	1,20% [-3,50%; 5,80%] p=0,6229	0,96 [0,43; 2,16] p=0,9311	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	26/285 (9,1%)	NA [NA; NA]	16/241 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,76; 2,75] p=0,2596	1,40 [0,78; 2,53] p=0,2624	2,70% [-2,00%; 7,40%] p=0,2572	1,24 [0,66; 2,32] p=0,5030	0,6271
	Nein	16/239 (6,7%)	NA [NA; NA]	12/286 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,77; 3,61] p=0,1901	1,63 [0,78; 3,40] p=0,1937	2,60% [-1,30%; 6,50%] p=0,1966	1,57 [0,74; 3,33] p=0,2402	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	6/60 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,11; 1,90] p=0,2713	0,49 [0,13; 1,79] p=0,2802	-5,30% [-14,80%; 4,20%] p=0,2728	0,40 [0,10; 1,61] p=0,1975	0,0503
	Nein	38/442 (8,6%)	NA [NA; NA]	19/442 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,09 [1,19; 3,67] p=0,0091	2,00 [1,17; 3,40] p=0,0108	4,30% [1,10%; 7,60%] p=0,0090	1,89 [1,09; 3,28] p=0,0239	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	12/177 (6,8%)	NA [NA; NA]	8/180 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,64; 4,01] p=0,3146	1,56 [0,65; 3,75] p=0,3187	2,50% [-2,30%; 7,30%] p=0,3141	1,31 [0,53; 3,23] p=0,5557	0,8692
	Nein	30/345 (8,7%)	NA [NA; NA]	20/345 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,87; 2,80] p=0,1367	1,51 [0,87; 2,63] p=0,1400	3,00% [-0,90%; 6,80%] p=0,1351	1,47 [0,83; 2,59] p=0,1833	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	14/174 (8,0%)	NA [NA; NA]	9/169 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,58 [0,67; 3,73] p=0,2931	1,53 [0,69; 3,43] p=0,2974	2,90% [-2,50%; 8,20%] p=0,2938	1,50 [0,65; 3,46] p=0,3462	0,9007
	> 7	28/350 (8,0%)	NA [NA; NA]	19/358 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,85; 2,81] p=0,1561	1,50 [0,85; 2,65] p=0,1586	2,70% [-1,00%; 6,40%] p=0,1551	1,36 [0,76; 2,44] p=0,3051	NA



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	5/58 (8,6%)	NA [NA; NA]	3/55 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,38; 7,95] p=0,4756	1,69 [0,40; 7,18] p=0,4787	3,50% [-5,90%; 12,90%] p=0,4618	1,57 [0,37; 6,62] p=0,5358	0,9175
	Nein	37/466 (7,9%)	NA [NA; NA]	25/472 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,91; 2,59] p=0,1078	1,49 [0,91; 2,44] p=0,1106	2,60% [-0,60%; 5,80%] p=0,1075	1,39 [0,84; 2,31] p=0,2042	NA
mHSPC	Low Volume	17/199 (8,5%)	NA [NA; NA]	11/192 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,68; 3,29] p=0,3158	1,46 [0,69; 3,10] p=0,3213	2,60% [-2,50%; 7,80%] p=0,3113	1,42 [0,67; 3,04] p=0,3638	0,9331
	High Volume	25/325 (7,7%)	NA [NA; NA]	17/335 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,82; 2,92] p=0,1784	1,50 [0,83; 2,73] p=0,1801	2,60% [-1,20%; 6,30%] p=0,1773	1,35 [0,72; 2,50] p=0,3469	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,31; 5,98] p=0,6712	1,34 [0,34; 5,31] p=0,6755	2,80% [-10,00%; 15,60%] p=0,6706	1,24 [0,30; 5,23] p=0,7664	0,9762
	Nein	36/477 (7,5%)	NA [NA; NA]	25/489 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,90; 2,57] p=0,1181	1,48 [0,90; 2,43] p=0,1202	2,50% [-0,60%; 5,50%] p=0,1177	1,37 [0,82; 2,29] p=0,2232	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-256 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	223/524 (42,6%)	NA [23,46; NA]	222/527 (42,1%)	NA [20,27; NA]	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8853	1,01 [0,88; 1,16] p=0,8853	0,40% [-5,50%; 6,40%] p=0,8853	0,99 [0,83; 1,20] p=0,9607	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	58/148 (39,2%)	NA [22,14; NA]	82/182 (45,1%)	18,14 [15,11; NA]	0,80 [0,52; 1,24] p=0,3145	0,88 [0,67; 1,14] p=0,3196	-5,60% [-16,40%; 5,30%] p=0,3143	0,80 [0,57; 1,13] p=0,2076	0,1768
	<b>65- &lt; 75</b>	102/243 (42,0%)	NA [22,11; NA]	83/232 (35,8%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,87; 1,82] p=0,2308	1,15 [0,92; 1,44] p=0,2295	5,40% [-3,40%; 14,20%] p=0,2288	1,22 [0,91; 1,64] p=0,1858	NA
	<b>≥ 75</b>	63/133 (47,4%)	24,84 [16,95; NA]	57/113 (50,4%)	19,94 [13,04; NA]	0,89 [0,53; 1,49] p=0,6653	0,95 [0,73; 1,22] p=0,6618	-2,80% [-15,10%; 9,60%] p=0,6624	0,91 [0,63; 1,32] p=0,6241	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	142/354 (40,1%)	NA [25,43; NA]	155/365 (42,5%)	NA [18,14; NA]	0,92 [0,68; 1,23] p=0,5589	0,95 [0,80; 1,13] p=0,5591	-2,10% [-9,30%; 5,00%] p=0,5589	0,89 [0,71; 1,12] p=0,3364	0,1593
	<b>Schwarz</b>	6/10 (60,0%)	18,43 [1,87; NA]	6/9 (66,7%)	14,52 [0,36; NA]	0,34 [0,02; 6,20] p=0,5001	0,80 [0,46; 1,41] p=0,4467	-13,90% [-49,80%; 22,10%] p=0,4496	0,29 [0,06; 1,53] p=0,1447	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	50/118 (42,4%)	NA [14,59; NA]	45/110 (40,9%)	24,61 [15,31; NA]	1,00 [0,58; 1,71] p=0,9932	1,00 [0,73; 1,36] p=0,9931	-0,10% [-12,90%; 12,80%] p=0,9931	1,03 [0,69; 1,56] p=0,8684	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	25/42 (59,5%)	10,15 [6,24; NA]	16/43 (37,2%)	NA [16,62; NA]	2,52 [0,97; 6,51] p=0,0552	1,55 [0,97; 2,45] p=0,0641	20,10% [0,00%; 40,30%] p=0,0503	1,97 [1,00; 3,87] p=0,0482	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	69/173 (39,9%)	NA [21,59; NA]	75/173 (43,4%)	22,50 [16,59; NA]	0,87 [0,57; 1,33] p=0,5139	0,92 [0,72; 1,18] p=0,5145	-3,50% [-13,90%; 7,00%] p=0,5136	0,90 [0,65; 1,25] p=0,5395	0,4766
	<b>Rest der Welt</b>	154/351 (43,9%)	NA [22,11; NA]	147/354 (41,5%)	NA [20,47; NA]	1,10 [0,82; 1,49] p=0,5250	1,06 [0,89; 1,25] p=0,5250	2,40% [-4,90%; 9,60%] p=0,5247	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7158	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	131/327 (40,1%)	NA [24,84; NA]	137/348 (39,4%)	NA [21,82; NA]	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8521	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8526	0,70% [-6,70%; 8,20%] p=0,8522	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8084	0,5684
	<b>1</b>	92/197 (46,7%)	23,33 [16,95; NA]	84/178 (47,2%)	18,14 [13,44; NA]	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6741	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6740	-2,20% [-12,40%; 8,00%] p=0,6737	0,88 [0,65; 1,19] p=0,4094	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	33/56 (58,9%)	14,69 [7,13; 23,33]	36/72 (50,0%)	15,93 [11,01; NA]	1,49 [0,73; 3,03] p=0,2833	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2736	9,90% [-7,70%; 27,40%] p=0,2723	1,25 [0,77; 2,03] p=0,3777	0,4642
	<b>Nein</b>	190/468 (40,6%)	NA [25,82; NA]	186/455 (40,9%)	NA [21,09; NA]	0,99 [0,76; 1,28] p=0,9164	0,99 [0,85; 1,16] p=0,9164	-0,30% [-6,70%; 6,00%] p=0,9164	0,98 [0,80; 1,20] p=0,8656	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	105/288 (36,5%)	NA [NA; NA]	112/269 (41,6%)	NA [19,75; NA]	0,81 [0,57; 1,14] p=0,2195	0,88 [0,71; 1,08] p=0,2232	-5,10% [-13,20%; 3,00%] p=0,2198	0,87 [0,66; 1,13] p=0,2935	0,1333
	<b>Nein</b>	118/236 (50,0%)	19,52 [14,59; NA]	110/258 (42,6%)	NA [16,59; NA]	1,34 [0,94; 1,92] p=0,1030	1,17 [0,97; 1,41] p=0,0996	7,40% [-1,50%; 16,20%] p=0,1023	1,15 [0,89; 1,50] p=0,2938	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	130/317 (41,0%)	NA [25,43; NA]	134/331 (40,5%)	NA [22,21; NA]	1,01 [0,74; 1,38] p=0,9684	1,00 [0,83; 1,21] p=0,9684	0,20% [-7,40%; 7,70%] p=0,9684	1,03 [0,81; 1,31] p=0,8194	0,5310

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	> 10	93/207 (44,9%)	23,33 [18,10; NA]	88/196 (44,9%)	16,59 [13,93; NA]	0,96 [0,64; 1,42] p=0,8223	0,98 [0,78; 1,21] p=0,8220	-1,10% [-10,80%; 8,60%] p=0,8219	0,90 [0,67; 1,22] p=0,4996	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	126/285 (44,2%)	23,46 [18,43; NA]	118/241 (49,0%)	16,82 [14,29; 22,21]	0,83 [0,59; 1,17] p=0,2925	0,91 [0,76; 1,09] p=0,2920	-4,60% [-13,20%; 4,00%] p=0,2942	0,80 [0,62; 1,04] p=0,0928	0,0469
	Nein	97/239 (40,6%)	NA [25,43; NA]	104/286 (36,4%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,85; 1,72] p=0,3036	1,12 [0,90; 1,39] p=0,3009	4,40% [-3,90%; 12,70%] p=0,3016	1,19 [0,90; 1,57] p=0,2178	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	29/60 (48,3%)	22,67 [8,31; NA]	33/60 (55,0%)	8,87 [6,93; NA]	0,76 [0,38; 1,52] p=0,4337	0,86 [0,60; 1,25] p=0,4416	-7,40% [-25,90%; 11,10%] p=0,4321	0,86 [0,52; 1,43] p=0,5533	0,5246
	Nein	184/442 (41,6%)	NA [24,84; NA]	177/442 (40,0%)	NA [22,11; NA]	1,07 [0,81; 1,39] p=0,6448	1,04 [0,89; 1,22] p=0,6442	1,50% [-5,00%; 8,00%] p=0,6447	1,02 [0,83; 1,25] p=0,8659	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	83/177 (46,9%)	22,11 [15,67; NA]	88/180 (48,9%)	15,11 [11,73; NA]	0,91 [0,60; 1,39] p=0,6651	0,95 [0,77; 1,18] p=0,6629	-2,30% [-12,60%; 8,00%] p=0,6626	0,87 [0,64; 1,18] p=0,3795	0,3032
	Nein	139/345 (40,3%)	NA [25,82; NA]	134/345 (38,8%)	NA [22,96; NA]	1,06 [0,78; 1,43] p=0,7290	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7290	1,30% [-6,00%; 8,60%] p=0,7291	1,05 [0,83; 1,34] p=0,6597	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	73/174 (42,0%)	NA [22,14; NA]	60/169 (35,5%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,86; 2,05] p=0,2000	1,19 [0,91; 1,56] p=0,2019	6,80% [-3,60%; 17,20%] p=0,2001	1,25 [0,89; 1,76] p=0,2046	0,1464
	> 7	150/350 (42,9%)	NA [21,59; NA]	162/358 (45,3%)	21,09 [16,62; NA]	0,91 [0,67; 1,22] p=0,5219	0,95 [0,80; 1,12] p=0,5212	-2,40% [-9,70%; 4,90%] p=0,5206	0,91 [0,72; 1,13] p=0,3816	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	29/58 (50,0%)	18,17 [8,41; NA]	25/55 (45,5%)	16,66 [9,33; NA]	1,25 [0,60; 2,59] p=0,5561	1,13 [0,76; 1,68] p=0,5612	5,60% [-13,10%; 24,40%] p=0,5557	1,29 [0,75; 2,21] p=0,3610	0,3608
	<b>Nein</b>	194/466 (41,6%)	NA [24,84; NA]	197/472 (41,7%)	NA [20,30; NA]	1,00 [0,77; 1,29] p=0,9824	1,00 [0,86; 1,16] p=0,9824	-0,10% [-6,40%; 6,20%] p=0,9824	0,96 [0,79; 1,17] p=0,6948	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	71/199 (35,7%)	NA [NA; NA]	67/192 (34,9%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,67; 1,55] p=0,9348	1,01 [0,78; 1,32] p=0,9347	0,40% [-9,00%; 9,80%] p=0,9349	1,02 [0,73; 1,43] p=0,8996	0,7347
	<b>High Volume</b>	152/325 (46,8%)	22,67 [17,35; NA]	155/335 (46,3%)	18,92 [14,75; NA]	1,01 [0,75; 1,38] p=0,9354	1,01 [0,86; 1,18] p=0,9352	0,30% [-7,30%; 7,90%] p=0,9354	0,98 [0,78; 1,22] p=0,8394	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	15/47 (31,9%)	NA [22,14; NA]	16/38 (42,1%)	19,75 [8,35; NA]	0,61 [0,26; 1,44] p=0,2386	0,70 [0,38; 1,30] p=0,2593	-12,50% [-34,20%; 9,20%] p=0,2578	0,60 [0,28; 1,25] p=0,1717	0,1945
	<b>Nein</b>	208/477 (43,6%)	NA [22,11; NA]	206/489 (42,1%)	NA [20,27; NA]	1,06 [0,82; 1,37] p=0,6318	1,04 [0,90; 1,20] p=0,6312	1,50% [-4,70%; 7,80%] p=0,6312	1,03 [0,85; 1,25] p=0,7804	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-257 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE PT Pruitus

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	56/524 (10,7%)	NA [NA; NA]	24/527 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,53; 4,12]; p=0,0002	2,34 [1,47; 3,71]; 0,0003	6,1% [2,9%; 9,3%]; p=0,0002	2,304 [1,428; 3,717]; p=0,0006	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	13/148 (8,8%)	NA [NA; NA]	9/182 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,87 [0,78; 4,46]; p=0,1500	1,80 [0,80; 4,05]; 0,1557	4,0% [-1,6%; 9,7%]; p=0,1640	1,690 [0,718; 3,980]; p=0,2299	0,3125
	<b>65- &lt; 75</b>	25/243 (10,3%)	NA [NA; NA]	6/232 (2,6%)	NA [NA; NA]	4,33 [1,75; 10,73]; p=0,0006	3,97 [1,68; 9,40]; 0,0017	7,8% [3,4%; 12,2%]; p=0,0005	4,121 [1,688; 10,061]; p=0,0019	
	<b>≥ 75</b>	18/133 (13,5%)	NA [NA; NA]	9/113 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,82; 4,80]; p=0,1281	1,80 [0,83; 3,91]; 0,1351	6,0% [-1,4%; 13,5%]; p=0,1124	1,740 [0,768; 3,939]; p=0,1844	
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	26/354 (7,3%)	NA [NA; NA]	11/365 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,23; 5,21]; p=0,0086	2,42 [1,22; 4,81]; 0,0113	4,3% [1,1%; 7,6%]; p=0,0089	2,280 [1,124; 4,624]; p=0,0223	0,8200
	<b>Schwarz</b>	1/10 (10,0%)	NA [1,413; NA]	1/9 (11,1%)	NA [8,476; NA]	0,88 [0,06; 12,85]; p=0,9191	0,88 [0,07; 11,54]; 0,9192	-1,8% [-38,6%; 34,9%]; p=0,9225	0,866 [0,054; 13,945]; p=0,9192	
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	20/118 (16,9%)	NA [NA; NA]	9/110 (8,2%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,03; 5,45]; p=0,0387	2,13 [1,02; 4,46]; 0,0449	9,4% [0,6%; 18,1%]; p=0,0353	2,165 [0,984; 4,764]; p=0,0549	
	<b>Andere Ethnie</b>	9/42 (21,4%)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	7,37 [1,32; 41,20]; p=0,0156	3,93 [1,21; 12,75]; 0,0224	18,0% [4,2%; 31,8%]; p=0,0106	4,735 [1,252; 17,910]; p=0,0220	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Region</b>	<b>Europa/Nordamerika</b>	15/173 (8,7%)	NA [NA; NA]	11/173 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,62; 3,15]; p=0,4196	1,36 [0,64; 2,86]; 0,4208	2,3% [-3,2%; 7,8%]; p=0,4181	1,340 [0,615; 2,918]; p=0,4616	0,0966
	<b>Rest der Welt</b>	41/351 (11,7%)	NA [NA; NA]	13/354 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,48 [1,83; 6,63]; p=<,0001	3,17 [1,73; 5,81]; 0,0002	8,0% [4,1%; 11,9%]; p=<,0001	3,123 [1,673; 5,831]; p=0,0003	
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	42/327 (12,8%)	NA [NA; NA]	21/348 (6,0%)	NA [NA; NA]	2,29 [1,32; 3,97]; p=0,0025	2,12 [1,28; 3,49]; 0,0033	6,8% [2,4%; 11,2%]; p=0,0026	2,115 [1,250; 3,577]; p=0,0052	0,3255
	<b>1</b>	14/197 (7,1%)	NA [NA; NA]	3/178 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,80 [1,34; 17,13]; p=0,0080	4,42 [1,32; 14,79]; 0,0157	5,9% [1,7%; 10,2%]; p=0,0065	4,298 [1,230; 15,015]; p=0,0223	
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	5/56 (8,9%)	NA [NA; NA]	3/72 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,26 [0,51; 10,07]; p=0,2836	2,19 [0,49; 9,69]; 0,3036	4,7% [-4,1%; 13,6%]; p=0,2948	2,186 [0,520; 9,182]; p=0,2856	0,8832
	<b>Nein</b>	51/468 (10,9%)	NA [NA; NA]	21/455 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,53 [1,49; 4,29]; p=0,0004	2,35 [1,44; 3,85]; 0,0006	6,2% [2,8%; 9,7%]; p=0,0003	2,326 [1,399; 3,868]; p=0,0011	
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	36/288 (12,5%)	NA [NA; NA]	10/269 (3,7%)	NA [NA; NA]	3,77 [1,81; 7,83]; p=0,0002	3,40 [1,72; 6,73]; 0,0005	8,8% [4,4%; 13,3%]; p=<,0001	3,425 [1,697; 6,916]; p=0,0006	0,0954
	<b>Nein</b>	20/236 (8,5%)	NA [NA; NA]	14/258 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,82; 3,42]; p=0,1567	1,61 [0,83; 3,13]; 0,1600	3,2% [-1,3%; 7,7%]; p=0,1582	1,544 [0,777; 3,065]; p=0,2148	
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	32/317 (10,1%)	NA [NA; NA]	18/331 (5,4%)	NA [NA; NA]	2,00 [1,08; 3,68]; p=0,0236	1,86 [1,08; 3,22]; 0,0257	4,7% [0,6%; 8,8%]; p=0,0242	1,870 [1,046; 3,345]; p=0,0348	0,2245

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	> 10	24/207 (11,6%)	NA [NA; NA]	6/196 (3,1%)	NA [NA; NA]	4,21 [1,67; 10,61]; p=0,012	3,79 [1,58; 9,09]; 0,0028	8,5% [3,6%; 13,5%]; p=0,0008	3,463 [1,411; 8,499]; p=0,0067	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	35/285 (12,3%)	NA [NA; NA]	11/241 (4,6%)	NA [NA; NA]	2,91 [1,44; 5,87]; p=0,0019	2,68 [1,39; 5,17]; 0,0031	7,7% [3,1%; 12,4%]; p=0,0012	2,543 [1,288; 5,020]; p=0,0071	0,6400
	Nein	21/239 (8,8%)	NA [NA; NA]	13/286 (4,5%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,01; 4,33]; p=0,0426	1,97 [1,01; 3,83]; 0,0461	4,4% [0,1%; 8,6%]; p=0,0467	1,972 [0,986; 3,943]; p=0,0547	
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,25; 3,65]; p=0,9580	0,97 [0,30; 3,17]; 0,9576	-0,3% [-10,0%; 9,4%]; p=0,9573	0,801 [0,226; 2,834]; p=0,7304	0,1114
	Nein	48/442 (10,9%)	NA [NA; NA]	17/442 (3,8%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,71; 5,33]; p=<,0001	2,81 [1,65; 4,81]; 0,0002	7,0% [3,6%; 10,4%]; p=<,0001	2,815 [1,618; 4,897]; p=0,0002	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	30/177 (16,9%)	NA [NA; NA]	6/180 (3,3%)	NA [NA; NA]	6,00 [2,43; 14,84]; p=<,0001	5,12 [2,19; 12,01]; 0,0002	13,7% [7,6%; 19,9%]; p=<,0001	5,206 [2,165; 12,520]; p=0,0002	0,0164
	Nein	26/345 (7,5%)	NA [NA; NA]	18/345 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,78; 2,73]; p=0,2330	1,42 [0,79; 2,56]; 0,2358	2,2% [-1,4%; 5,8%]; p=0,2305	1,394 [0,764; 2,544]; p=0,2787	
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	15/174 (8,6%)	NA [NA; NA]	4/169 (2,4%)	NA [NA; NA]	4,14 [1,31; 13,05]; p=0,0094	3,74 [1,28; 10,90]; 0,0158	6,4% [1,7%; 11,2%]; p=0,0080	3,648 [1,210; 10,999]; p=0,0216	0,3907
	> 7	41/350 (11,7%)	NA [NA; NA]	20/358 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,23 [1,28; 3,89]; p=0,0038	2,09 [1,25; 3,51]; 0,0050	6,1% [2,0%; 10,2%]; p=0,0038	2,081 [1,218; 3,554]; p=0,0073	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,31; 3,99]; p=0,8701	1,10 [0,37; 3,29]; 0,8680	0,9% [-9,9%; 11,7%]; p=0,8682	1,117 [0,340; 3,664]; p=0,8556	0,1793
	Nein	50/466 (10,7%)	NA [NA; NA]	19/472 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,85 [1,65; 4,92]; p=<,0001	2,66 [1,59; 4,44]; 0,0002	6,7% [3,4%; 10,0%]; p=<,0001	2,630 [1,550; 4,461]; p=0,0003	
mHSPC	Low Volume	16/199 (8,0%)	NA [NA; NA]	13/192 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,51; 2,44]; p=0,7759	1,10 [0,56; 2,17]; 0,7741	0,7% [-4,4%; 5,8%]; p=0,7763	1,101 [0,527; 2,301]; p=0,7981	0,0263
	High Volume	40/325 (12,3%)	NA [NA; NA]	11/335 (3,3%)	NA [NA; NA]	4,06 [2,04; 8,08]; p=<,0001	3,66 [1,92; 6,98]; <,0001	8,9% [4,8%; 12,9%]; p=<,0001	3,582 [1,835; 6,995]; p=0,0002	
Lokalisierte Therapie	Ja	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NE	NE	6,8% [-0,6%; 14,1%]; p=0,0707	NE	0,9861
	Nein	53/477 (11,1%)	NA [NA; NA]	24/489 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,42 [1,46; 3,99]; p=0,0004	2,26 [1,42; 3,59]; 0,0006	6,2% [2,8%; 9,6%]; p=0,0004	2,245 [1,386; 3,637]; p=0,0010	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-258 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE SOC Untersuchungen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	141/524 (26,9%)	NA [NA; NA]	187/527 (35,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,51; 0,87]; p=0,025	0,76 [0,63; 0,91]; 0,0028	-8,5% [-14,1%; -3,0%]; p=0,0025	0,686 [0,551; 0,855]; p=0,0008	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	33/148 (22,3%)	NA [NA; NA]	82/182 (45,1%)	20,271 [10,185; NA]	0,34 [0,21; 0,55]; p=<,0001	0,48 [0,34; 0,68]; <,0001	-23,7% [-33,6%; -13,8%]; p=<,0001	0,347 [0,230; 0,524]; p=<,0001	0,0004
	<b>65- &lt; 75</b>	71/243 (29,2%)	NA [NA; NA]	75/232 (32,3%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,59; 1,29]; p=0,4898	0,91 [0,69; 1,19]; 0,4914	-2,9% [-11,2%; 5,3%]; p=0,4889	0,908 [0,655; 1,259]; p=0,5622	
	<b>≥ 75</b>	37/133 (27,8%)	NA [NA; NA]	30/113 (26,5%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,60; 1,89]; p=0,8303	1,05 [0,69; 1,60]; 0,8312	1,2% [-9,9%; 12,4%]; p=0,8288	1,053 [0,646; 1,716]; p=0,8371	
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	78/354 (22,0%)	NA [NA; NA]	117/365 (32,1%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,43; 0,83]; p=0,0022	0,69 [0,53; 0,88]; 0,0027	-10,1% [-16,6%; -3,6%]; p=0,0022	0,589 [0,442; 0,786]; p=0,0003	0,5319
	<b>Schwarz</b>	2/10 (20,0%)	NA [7,425; NA]	1/9 (11,1%)	NA [8,148; NA]	1,75 [0,19; 15,90]; p=0,5730	1,75 [0,19; 16,40]; 0,6240	10,9% [-32,1%; 54,0%]; p=0,6184	1,823 [0,165; 20,196]; p=0,6247	
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	56/118 (47,5%)	14,752 [7,425; NA]	62/110 (56,4%)	10,086 [6,439; 20,271]	0,73 [0,43; 1,24]; p=0,2433	0,86 [0,67; 1,11]; 0,2418	-7,9% [-21,0%; 5,2%]; p=0,2387	0,847 [0,590; 1,217]; p=0,3700	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Andere Ethnie</b>	5/42 (11,9 %)	NA [NA; NA]	7/43 (16,3 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,24; 2,76]; p=0,7466	0,84 [0,28; 2,49]; 0,7506	-2,5% [-18,2%; 13,1%]; p=0,7512	0,799 [0,249; 2,569]; p=0,7066	
<b>Region</b>	<b>Europa/Nordamerika</b>	35/173 (20,2 %)	NA [NA; NA]	40/173 (23,1 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,51; 1,41]; p=0,5171	0,88 [0,59; 1,31]; 0,5180	-2,9% [-11,6%; 5,8%]; p=0,5176	0,841 [0,534; 1,327]; p=0,4577	0,3114
	<b>Rest der Welt</b>	106/351 (30,2 %)	NA [NA; NA]	147/354 (41,5 %)	NA [20,271; NA]	0,61 [0,45; 0,83]; p=0,0017	0,73 [0,59; 0,89]; 0,0020	-11,3% [-18,4%; -4,3%]; p=0,0016	0,646 [0,503; 0,830]; p=0,0006	
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	86/327 (26,3 %)	NA [NA; NA]	115/348 (33,0 %)	NA [NA; NA]	0,69 [0,49; 0,97]; p=0,0298	0,77 [0,61; 0,98]; 0,0309	-7,6% [-14,4%; -0,8%]; p=0,0290	0,712 [0,537; 0,943]; p=0,0180	0,6752
	<b>1</b>	55/197 (27,9 %)	NA [NA; NA]	71/178 (39,9 %)	NA [16,559; NA]	0,61 [0,39; 0,95]; p=0,0294	0,73 [0,55; 0,97]; 0,0311	-10,8% [-20,4%; -1,1%]; p=0,0287	0,640 [0,448; 0,915]; p=0,0145	
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	19/56 (33,9 %)	NA [12,879; NA]	28/72 (38,9 %)	NA [12,846; NA]	0,78 [0,38; 1,63]; p=0,5042	0,85 [0,53; 1,38]; 0,5169	-5,8% [-22,9%; 11,4%]; p=0,5097	0,857 [0,476; 1,543]; p=0,6068	0,5481
	<b>Nein</b>	122/468 (26,1 %)	NA [NA; NA]	159/455 (34,9 %)	NA [NA; NA]	0,65 [0,49; 0,87]; p=0,0033	0,75 [0,62; 0,91]; 0,0035	-8,8% [-14,7%; -3,0%]; p=0,0032	0,670 [0,529; 0,849]; p=0,0009	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	67/288 (23,3%)	NA [NA; NA]	82/269 (30,5%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,49; 1,04]; p=0,0791	0,78 [0,60; 1,03]; 0,0799	-6,6% [-13,9%; 0,8%]; p=0,0814	0,728 [0,525; 1,008]; p=0,0559	0,8096
	Nein	74/236 (31,4%)	NA [NA; NA]	105/258 (40,7%)	NA [16,821; NA]	0,66 [0,45; 0,96]; p=0,0305	0,77 [0,61; 0,98]; 0,0319	-9,3% [-17,6%; -0,9%]; p=0,0294	0,692 [0,513; 0,935]; p=0,0165	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	80/317 (25,2%)	NA [NA; NA]	102/331 (30,8%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,54; 1,09]; p=0,1367	0,83 [0,65; 1,06]; 0,1390	-5,2% [-12,1%; 1,7%]; p=0,1366	0,773 [0,576; 1,037]; p=0,0858	0,1766
	> 10	61/207 (29,5%)	NA [NA; NA]	85/196 (43,4%)	18,431 [12,353; NA]	0,53 [0,35; 0,80]; p=0,0027	0,67 [0,52; 0,87]; 0,0030	-14,3% [-23,6%; -5,1%]; p=0,0023	0,580 [0,416; 0,809]; p=0,0014	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	84/285 (29,5%)	NA [NA; NA]	94/241 (39,0%)	NA [16,821; NA]	0,65 [0,45; 0,94]; p=0,0205	0,75 [0,60; 0,96]; 0,0205	-9,6% [-17,6%; -1,5%]; p=0,0203	0,660 [0,491; 0,889]; p=0,0062	0,8648
	Nein	57/239 (23,8%)	NA [NA; NA]	93/286 (32,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,45; 0,99]; p=0,0413	0,75 [0,57; 0,99]; 0,0449	-8,0% [-15,7%; -0,4%]; p=0,0401	0,684 [0,490; 0,953]; p=0,0249	
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	22/60 (36,7%)	NA [7,392; NA]	0,54 [0,24; 1,24]; p=0,1488	0,67 [0,38; 1,16]; 0,1495	-12,0% [-27,9%; 3,9%]; p=0,1403	0,634 [0,320; 1,253]; p=0,1897	0,5911

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	Nein	119/42 (26,9%)	NA [NA; NA]	156/42 (35,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,50; 0,89]; p=0,062	0,76 [0,62; 0,93]; 0,0068	-8,5% [-14,5%; -2,4%]; p=0,0062	0,694 [0,546; 0,882]; p=0,0028	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	54/177 (30,5%)	NA [NA; NA]	85/180 (47,2%)	16,559 [9,429; NA]	0,48 [0,31; 0,74]; p=0,0010	0,64 [0,49; 0,84]; 0,0013	-16,8% [-26,6%; -7,0%]; p=0,0008	0,542 [0,384; 0,766]; p=0,0005	0,0993
	Nein	86/345 (24,9%)	NA [NA; NA]	102/345 (29,6%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,56; 1,10]; p=0,1598	0,84 [0,66; 1,07]; 0,1610	-4,7% [-11,4%; 1,9%]; p=0,1604	0,782 [0,586; 1,044]; p=0,00956	
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	47/174 (27,0%)	NA [NA; NA]	48/169 (28,4%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,56; 1,46]; p=0,6771	0,93 [0,66; 1,31]; 0,6758	-2,0% [-11,4%; 7,4%]; p=0,6767	0,845 [0,563; 1,270]; p=0,4183	0,1857
	> 7	94/350 (26,9%)	NA [NA; NA]	139/358 (38,8%)	NA [22,111; NA]	0,59 [0,43; 0,81]; p=0,0009	0,70 [0,56; 0,87]; 0,0012	-11,6% [-18,5%; -4,8%]; p=0,0009	0,626 [0,481; 0,815]; p=0,0005	
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	13/58 (22,4%)	NA [NA; NA]	17/55 (30,9%)	NA [20,337; NA]	0,68 [0,30; 1,56]; p=0,3542	0,75 [0,40; 1,39]; 0,3628	-7,8% [-24,5%; 9,0%]; p=0,3634	0,721 [0,348; 1,496]; p=0,3801	0,9298
	Nein	128/466 (27,5%)	NA [NA; NA]	170/472 (36,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,50; 0,88]; p=0,0038	0,76 [0,63; 0,92]; 0,0041	-8,7% [-14,6%; -2,8%]; p=0,0037	0,681 [0,541; 0,858]; p=0,0011	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
mHSPC	Low Volume	46/199 (23,1%)	NA [NA; NA]	51/192 (26,6%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,56; 1,39]; p=0,5858	0,91 [0,65; 1,28]; 0,5884	-2,4% [-11,1%; 6,3%]; p=0,5912	0,851 [0,569; 1,270]; p=0,4290	0,2350
	High Volume	95/325 (29,2%)	NA [NA; NA]	136/335 (40,6%)	NA [18,431; NA]	0,59 [0,43; 0,82]; p=0,0015	0,71 [0,58; 0,88]; 0,0017	-11,8% [-19,0%; -4,6%]; p=0,0013	0,631 [0,484; 0,822]; p=0,0006	
Lokalisierte Therapie	Ja	13/47 (27,7%)	NA [NA; NA]	9/38 (23,7%)	NA [20,337; NA]	1,32 [0,47; 3,67]; p=0,5969	1,21 [0,59; 2,48]; 0,5952	5,1% [-13,3%; 23,4%]; p=0,5895	0,963 [0,406; 2,280]; p=0,9312	0,3058
	Nein	128/477 (26,8%)	NA [NA; NA]	178/489 (36,4%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,48; 0,83]; p=0,0011	0,74 [0,61; 0,89]; 0,0013	-9,7% [-15,5%; -3,9%]; p=0,0011	0,666 [0,530; 0,836]; p=0,0005	

Tabelle 4-259 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE PT Gewicht erhöht

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Gesamt	Gesamt	54/524 (10,3%)	NA [NA; NA]	89/527 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,39; 0,81] p=0,0017	0,61 [0,45; 0,83] p=0,0020	-6,60% [-10,70%; -2,50%] p=0,0016	0,55 [0,39; 0,77] p=0,0005	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Alter	< 65	14/148 (9,5%)	NA [NA; NA]	42/182 (23,1%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,18; 0,64] p=0,0006	0,39 [0,22; 0,69] p=0,0013	-14,40% [-22,20%; -6,60%] p=0,0003	0,31 [0,17; 0,57] p=0,0002	0,0208
	65- < 75	31/243 (12,8%)	NA [NA; NA]	31/232 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,56; 1,66] p=0,8972	0,97 [0,61; 1,54] p=0,8970	-0,40% [-6,40%; 5,60%] p=0,8967	0,93 [0,56; 1,53] p=0,7656	NA
	≥ 75	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	16/113 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,16; 0,96] p=0,0388	0,46 [0,21; 0,98] p=0,0442	-7,80% [-15,30%; -0,30%] p=0,0411	0,42 [0,19; 0,97] p=0,0411	NA
Ethnie	Weiß	29/354 (8,2%)	NA [NA; NA]	47/365 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,37; 0,98] p=0,0396	0,63 [0,41; 0,98] p=0,0421	-4,70% [-9,20%; -0,20%] p=0,0387	0,56 [0,35; 0,89] p=0,0140	0,9987
	Schwarz	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Asiatischer Herkunft	25/118 (21,2%)	NA [NA; NA]	39/110 (35,5%)	NA [17,54; NA]	0,51 [0,28; 0,92] p=0,0244	0,62 [0,40; 0,95] p=0,0269	-13,60% [-25,30%; -1,90%] p=0,0229	0,56 [0,34; 0,92] p=0,0224	NA
	Andere Ethnie	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/43 (7,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Region	Europa/ Nordamerika	10/173 (5,8%)	NA [NA; NA]	15/173 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,29; 1,48] p=0,3032	0,67 [0,31; 1,45] p=0,3079	-2,90% [-8,40%; 2,60%] p=0,3036	0,61 [0,27; 1,36] p=0,2272	0,7576
	Rest der Welt	44/351 (12,5%)	NA [NA; NA]	74/354 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0027	0,60 [0,43; 0,84] p=0,0033	-8,40% [-13,90%; -2,90%] p=0,0026	0,53 [0,37; 0,77] p=0,0010	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Baseline ECOG Performance Status	0	35/327 (10,7%)	NA [NA; NA]	58/348 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,36; 0,89] p=0,0130	0,62 [0,42; 0,91] p=0,0144	-6,50% [-11,60%; -1,40%] p=0,0122	0,56 [0,37; 0,85] p=0,0067	NA
	1	19/197 (9,6%)	NA [NA; NA]	30/178 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,29; 1,02] p=0,0539	0,59 [0,34; 1,02] p=0,0580	-6,90% [-13,80%; 0,10%] p=0,0537	0,52 [0,29; 0,93] p=0,0279	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	7/56 (12,5%)	NA [NA; NA]	14/72 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,23; 1,65] p=0,3329	0,65 [0,27; 1,60] p=0,3525	-6,50% [-19,30%; 6,40%] p=0,3223	0,60 [0,24; 1,51] p=0,2772	0,9104
	Nein	47/468 (10,0%)	NA [NA; NA]	75/455 (16,5%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,38; 0,83] p=0,0034	0,61 [0,43; 0,85] p=0,0040	-6,50% [-10,80%; -2,10%] p=0,0034	0,55 [0,38; 0,79] p=0,0012	NA
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	25/288 (8,7%)	NA [NA; NA]	31/269 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,43; 1,28] p=0,2749	0,76 [0,47; 1,24] p=0,2767	-2,80% [-7,90%; 2,30%] p=0,2829	0,71 [0,42; 1,21] p=0,2043	0,2241
	Nein	29/236 (12,3%)	NA [NA; NA]	58/258 (22,5%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,28; 0,76] p=0,0023	0,54 [0,36; 0,81] p=0,0030	-10,30% [-16,80%; -3,80%] p=0,0018	0,46 [0,29; 0,72] p=0,0007	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	31/317 (9,8%)	NA [NA; NA]	51/331 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,37; 0,97] p=0,0370	0,65 [0,43; 0,98] p=0,0398	-5,40% [-10,50%; -0,40%] p=0,0361	0,60 [0,38; 0,94] p=0,0243	0,5014
	> 10	23/207 (11,1%)	NA [NA; NA]	38/196 (19,4%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,29; 0,90] p=0,0197	0,57 [0,35; 0,92] p=0,0220	-8,30% [-15,20%; -1,40%] p=0,0190	0,49 [0,29; 0,82] p=0,0070	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	37/285 (13,0%)	NA [NA; NA]	46/241 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,40; 1,03] p=0,0627	0,69 [0,47; 1,02] p=0,0637	-5,90% [-12,20%; 0,40%] p=0,0651	0,59 [0,38; 0,91] p=0,0179	0,4063



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	<b>Nein</b>	17/239 (7,1%)	NA [NA; NA]	43/286 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,25; 0,81] p=0,0060	0,49 [0,29; 0,83] p=0,0083	-7,60% [-12,90%; -2,30%] p=0,0048	0,44 [0,25; 0,78] p=0,0046	NA
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	5/60 (8,3%)	NA [NA; NA]	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,16; 1,81] p=0,3117	0,61 [0,23; 1,61] p=0,3181	-5,70% [-16,70%; 5,30%] p=0,3122	0,53 [0,18; 1,58] p=0,2556	NA
	<b>Nein</b>	46/442 (10,4%)	NA [NA; NA]	75/442 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,38; 0,83] p=0,0037	0,61 [0,43; 0,86] p=0,0043	-6,70% [-11,20%; -2,20%] p=0,0036	0,56 [0,38; 0,80] p=0,0017	NA
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	26/177 (14,7%)	NA [NA; NA]	41/180 (22,8%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,34; 1,03] p=0,0625	0,66 [0,42; 1,03] p=0,0654	-7,70% [-15,60%; 0,30%] p=0,0601	0,58 [0,35; 0,95] p=0,0306	NA
	<b>Nein</b>	27/345 (7,8%)	NA [NA; NA]	48/345 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,31; 0,85] p=0,0082	0,56 [0,36; 0,87] p=0,0096	-6,20% [-10,90%; -1,60%] p=0,0082	0,51 [0,32; 0,81] p=0,0048	NA
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	16/174 (9,2%)	NA [NA; NA]	20/169 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,36; 1,47] p=0,3754	0,75 [0,40; 1,41] p=0,3770	-2,90% [-9,40%; 3,50%] p=0,3740	0,66 [0,34; 1,27] p=0,2127	0,4885
	> 7	38/350 (10,9%)	NA [NA; NA]	69/358 (19,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,33; 0,78] p=0,0017	0,57 [0,39; 0,82] p=0,0022	-8,40% [-13,60%; -3,20%] p=0,0016	0,51 [0,34; 0,76] p=0,0009	NA
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/55 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,25; 3,82] p=0,9804	0,98 [0,26; 3,70] p=0,9807	-0,10% [-10,30%; 10,00%] p=0,9812	0,91 [0,23; 3,67] p=0,8967	0,4741
	<b>Nein</b>	50/466 (10,7%)	NA [NA; NA]	85/472 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,37; 0,80] p=0,0016	0,60 [0,44; 0,83] p=0,0019	-7,10% [-11,60%; -2,70%] p=0,0015	0,54 [0,38; 0,76] p=0,0005	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
mHSPC	Low Volume	20/199 (10,1%)	NA [NA; NA]	22/192 (11,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,49; 1,76] p=0,8161	0,93 [0,53; 1,66] p=0,8160	-0,70% [-6,90%; 5,50%] p=0,8165	0,86 [0,47; 1,59] p=0,6357	0,0691
	High Volume	34/325 (10,5%)	NA [NA; NA]	67/335 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,28; 0,69] p=0,0003	0,51 [0,35; 0,74] p=0,0005	-10,00% [-15,30%; -4,60%] p=0,0003	0,45 [0,29; 0,68] p=0,0001	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	5/38 (13,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,15; 2,56] p=0,5146	0,66 [0,19; 2,32] p=0,5194	-4,40% [-17,90%; 9,00%] p=0,5190	0,42 [0,11; 1,63] p=0,2123	0,9780
	Nein	50/477 (10,5%)	NA [NA; NA]	84/489 (17,2%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,38; 0,81] p=0,0020	0,61 [0,44; 0,84] p=0,0024	-6,80% [-11,10%; -2,50%] p=0,0019	0,54 [0,38; 0,77] p=0,0007	NA

Tabelle 4-260 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE PT Alaninaminotranferase erhöht

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Gesamt	Gesamt	24/524 (4,6%)	NA [NA; NA]	40/527 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,35; 0,99]; p=0,0424	0,61 [0,37; 0,99]; p=0,0447	-3,0% [-5,9%; -0,1%]; p=0,0415	0,587 [0,354; 0,975]; p=0,0396	NA
Alter	< 65	7/148 (4,7%)	NA [NA; NA]	19/182 (10,4%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,16; 0,98]; p=0,0414	0,43 [0,18; 1,00]; p=0,0488	-6,1% [-11,7%; -0,5%]; p=0,0322	0,383 [0,160; 0,916]; p=0,0309	0,5582

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	65- < 75	12/243 (4,9%)	NA [NA; NA]	15/232 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,36; 1,69]; p=0,5196	0,78 [0,37; 1,66]; 0,5232	-1,4% [-5,6%; 2,8%]; p=0,5201	0,790 [0,369; 1,689]; p=0,5426	
	≥ 75	5/133 (3,8%)	NA [NA; NA]	6/113 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,18; 2,23]; p=0,4904	0,65 [0,19; 2,22]; 0,4942	-1,8% [-7,0%; 3,4%]; p=0,4884	0,682 [0,207; 2,250]; p=0,5296	
Ethnie	Weiß	13/354 (3,7%)	NA [NA; NA]	25/365 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,26; 1,02]; p=0,0540	0,53 [0,28; 1,02]; 0,0584	-3,2% [-6,5%; 0,0%]; p=0,0520	0,505 [0,258; 0,990]; p=0,0466	0,9888
	Schwarz	1/10 (10,0%)	NA [7,425; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	12,8% [-8,9%; 34,4%]; p=0,2477	NA	
	Asiatischer Herkunft	9/118 (7,6%)	NA [NA; NA]	13/110 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,25; 1,51]; p=0,2839	0,64 [0,29; 1,44]; 0,2853	-4,3% [-12,1%; 3,5%]; p=0,2806	0,628 [0,268; 1,472]; p=0,2848	
	Andere Ethnie	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,07; 7,50]; p=0,7718	0,71 [0,07; 7,52]; 0,7730	-1,2% [-9,3%; 6,9%]; p=0,7708	0,700 [0,062; 7,887]; p=0,7730	
Region	Europa/Nordamerika	7/173 (4,0%)	NA [NA; NA]	10/173 (5,8%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,26; 1,86]; p=0,4626	0,70 [0,28; 1,80]; 0,4644	-1,7% [-6,2%; 2,8%]; p=0,4615	0,703 [0,268; 1,848]; p=0,4752	0,6725
	Rest der Welt	17/351 (4,8%)	NA [NA; NA]	30/354 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,30; 1,02]; p=0,0540	0,57 [0,32; 1,02]; 0,0573	-3,6% [-7,3%; 0,0%]; p=0,0526	0,550 [0,303; 0,997]; p=0,0490	
Baseline ECOG Performance Status	0	17/327 (5,2%)	NA [NA; NA]	27/348 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,34; 1,20]; p=0,1647	0,66 [0,37; 1,19]; 0,1669	-2,7% [-6,4%; 1,1%]; p=0,1609	0,642 [0,349; 1,182]; p=0,1546	0,5670

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>1</b>	7/197 (3,6%)	NA [NA; NA]	13/178 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,19; 1,22]; p=0,1126	0,50 [0,20; 1,20]; 0,1212	-3,8% [-8,5%; 1,0%]; p=0,1184	0,469 [0,185; 1,188]; p=0,1104	
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	6/56 (10,7%)	NA [NA; NA]	4/72 (5,6%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,56; 8,12]; p=0,2792	1,97 [0,58; 6,77]; 0,2795	5,3% [-4,4%; 15,1%]; p=0,2815	1,983 [0,555; 7,080]; p=0,2917	0,0351
	<b>Nein</b>	18/468 (3,8%)	NA [NA; NA]	36/455 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,26; 0,83]; p=0,0081	0,48 [0,28; 0,84]; 0,0098	-4,1% [-7,1%; -1,1%]; p=0,0081	0,465 [0,264; 0,820]; p=0,0081	
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	8/288 (2,8%)	NA [NA; NA]	25/269 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,13; 0,64]; p=0,0014	0,30 [0,14; 0,66]; 0,0028	-6,4% [-10,4%; -2,5%]; p=0,0015	0,297 [0,133; 0,659]; p=0,0029	0,0102
	<b>Nein</b>	16/236 (6,8%)	NA [NA; NA]	15/258 (5,8%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,59; 2,54]; p=0,5904	1,21 [0,61; 2,38]; 0,5892	1,2% [-3,1%; 5,5%]; p=0,5912	1,186 [0,584; 2,409]; p=0,6374	
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	13/317 (4,1%)	NA [NA; NA]	31/331 (9,4%)	NA [NA; NA]	0,41 [0,21; 0,81]; p=0,0081	0,44 [0,23; 0,82]; 0,0103	-5,3% [-9,1%; -1,4%]; p=0,0070	0,426 [0,223; 0,815]; p=0,0099	0,0860
	<b>&gt; 10</b>	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	9/196 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,47; 2,90]; p=0,7459	1,16 [0,48; 2,78]; 0,7455	0,7% [-3,5%; 4,9%]; p=0,7424	1,114 [0,460; 2,700]; p=0,8103	
<b>Baseline PSA-Wert über dem Median</b>	<b>Ja</b>	18/285 (6,3%)	NA [NA; NA]	17/241 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,46; 1,83]; p=0,8183	0,93 [0,49; 1,77]; 0,8183	-0,5% [-4,8%; 3,8%]; p=0,8185	0,885 [0,455; 1,721]; p=0,7193	0,0633
	<b>Nein</b>	6/239 (2,5%)	NA [NA; NA]	23/286 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,12; 0,73]; p=0,0054	0,31 [0,13; 0,75]; 0,0091	-5,6% [-9,3%; -1,8%]; p=0,0034	0,306 [0,125; 0,754]; p=0,0101	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,24 [0,18; 28,18]; p=0,5269	2,07 [0,22; 19,50]; 0,5261	1,8% [-3,7%; 7,3%]; p=0,5208	2,203 [0,200; 24,322]; p=0,5193	0,3645
	<b>Nein</b>	21/442 (4,8%)	NA [NA; NA]	34/442 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,34; 1,05]; p=0,0719	0,62 [0,36; 1,05]; 0,0746	-2,9% [-6,1%; 0,2%]; p=0,0704	0,605 [0,351; 1,042]; p=0,0702	
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	10/177 (5,6%)	NA [NA; NA]	11/180 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,38; 2,22]; p=0,8422	0,92 [0,40; 2,10]; 0,8415	-0,5% [-5,4%; 4,4%]; p=0,8413	0,874 [0,370; 2,062]; p=0,7578	0,2341
	<b>Nein</b>	14/345 (4,1%)	NA [NA; NA]	29/345 (8,4%)	NA [NA; NA]	0,46 [0,24; 0,88]; p=0,0173	0,48 [0,26; 0,89]; 0,0201	-4,4% [-8,0%; -0,8%]; p=0,0169	0,466 [0,246; 0,882]; p=0,0191	
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	14/169 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,26; 1,48]; p=0,2810	0,64 [0,29; 1,44]; 0,2846	-2,9% [-8,2%; 2,4%]; p=0,2794	0,638 [0,276; 1,474]; p=0,2925	0,8826
	> 7	15/350 (4,3%)	NA [NA; NA]	26/358 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,30; 1,11]; p=0,0948	0,59 [0,32; 1,10]; 0,0987	-2,9% [-6,4%; 0,5%]; p=0,0922	0,574 [0,304; 1,085]; p=0,0875	
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	2/55 (3,6%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,04; 5,71]; p=0,5521	0,50 [0,05; 5,04]; 0,5564	-1,8% [-7,6%; 4,1%]; p=0,5485	0,531 [0,048; 5,852]; p=0,6049	0,8810
	<b>Nein</b>	23/466 (4,9%)	NA [NA; NA]	38/472 (8,1%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,35; 1,01]; p=0,0513	0,61 [0,37; 1,01]; 0,0538	-3,2% [-6,3%; 0,0%]; p=0,0503	0,590 [0,351; 0,991]; p=0,0461	
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	7/199 (3,5%)	NA [NA; NA]	15/192 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,18; 1,12]; p=0,0764	0,47 [0,20; 1,11]; 0,0854	-4,2% [-8,8%; 0,5%]; p=0,0786	0,448 [0,182; 1,102]; p=0,0805	0,4326

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>High Volume</b>	17/325 (5,2%)	NA [NA; NA]	25/335 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,36; 1,30]; p=0,2477	0,71 [0,39; 1,28]; 0,2486	-2,2% [-5,9%; 1,5%]; p=0,2455	0,675 [0,363; 1,254]; p=0,2134	
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	2,2% [-2,1%; 6,5%]; p=0,3163	NA	0,9854
	<b>Nein</b>	23/477 (4,8%)	NA [NA; NA]	40/489 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,34; 0,97]; p=0,0356	0,59 [0,36; 0,97]; 0,0379	-3,3% [-6,4%; -0,2%]; p=0,0344	0,573 [0,343; 0,957]; p=0,0335	

Tabelle 4-261 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Jegliche UE PT Anämie

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	48/524 (9,2%)	NA [NA; NA]	71/527 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,44; 0,95]; p=0,0271	0,68 [0,48; 0,96]; 0,0285	-4,3% [-8,1%; -0,5%]; p=0,0267	0,618 [0,428; 0,894]; p=0,0105	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	11/148 (7,4%)	NA [NA; NA]	26/182 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,23; 1,03]; p=0,0550	0,52 [0,26; 1,04]; 0,0641	-6,7% [-13,3%; -0,1%]; p=0,0479	0,426 [0,208; 0,872]; p=0,0196	0,1542
	<b>65- &lt; 75</b>	20/243 (8,2%)	NA [NA; NA]	33/232 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,29; 0,97]; p=0,0358	0,57 [0,34; 0,97]; 0,0386	-6,0% [-11,7%; -0,4%]; p=0,0355	0,524 [0,297; 0,925]; p=0,0258	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	≥ 75	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	12/113 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,55; 2,64]; p=0,638	1,18 [0,59; 2,40]; 0,638	2,0% [-6,2%; 10,1%]; p=0,6345	1,226 [0,572; 2,629]; p=0,6000	
Ethnie	Weiß	31/354 (8,8%)	NA [NA; NA]	49/365 (13,4%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,38; 0,99]; p=0,0460	0,65 [0,43; 1,00]; 0,0488	-4,7% [-9,2%; -0,1%]; p=0,0450	0,574 [0,364; 0,904]; p=0,0166	0,2404
	Schwarz	1/10 (10,0%)	NA [1,873; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	10,2% [-9,7%; 30,2%]; p=0,3156	NA	
	Asiatischer Herkunft	8/118 (6,8%)	NA [NA; NA]	17/110 (15,5%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,16; 0,97]; p=0,0393	0,44 [0,20; 0,98]; 0,0455	-8,7% [-17,0%; -0,5%]; p=0,0375	0,422 [0,182; 0,978]; p=0,0442	
	Andere Ethnie	8/42 (19,0%)	NA [NA; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	1,93 [0,54; 6,93]; p=0,3070	1,67 [0,62; 4,49]; 0,3076	8,0% [-7,3%; 23,4%]; p=0,3041	1,707 [0,551; 5,285]; p=0,3539	
Region	Europa/Nordamerika	13/173 (7,5%)	NA [NA; NA]	12/173 (6,9%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,48; 2,47]; p=0,8327	1,09 [0,51; 2,31]; 0,8327	0,6% [-4,9%; 6,0%]; p=0,8325	1,022 [0,465; 2,248]; p=0,9559	0,1581
	Rest der Welt	35/351 (10,0%)	NA [NA; NA]	59/354 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,35; 0,87]; p=0,0088	0,60 [0,40; 0,88]; 0,0099	-6,7% [-11,7%; -1,7%]; p=0,0084	0,538 [0,353; 0,819]; p=0,0038	
Baseline ECOG Performance Status	0	31/327 (9,5%)	NA [NA; NA]	35/348 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,58; 1,64]; p=0,9368	0,98 [0,62; 1,55]; 0,9365	-0,2% [-4,6%; 4,3%]; p=0,9366	0,933 [0,571; 1,525]; p=0,7826	0,0188
	1	17/197 (8,6%)	NA [NA; NA]	35/178 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,22; 0,78]; p=0,0054	0,47 [0,27; 0,82]; 0,0074	-10,2% [-17,3%; -3,0%]; p=0,0052	0,400 [0,223; 0,718]; p=0,0021	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	6/56 (10,7 %)	NA [NA; NA]	9/72 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,86 [0,29; 2,61]; p=0,7986	0,88 [0,32; 2,43]; 0,8000	-1,5% [-12,9%; 9,9%]; p=0,7949	0,822 [0,289; 2,341]; p=0,7134	0,5643
	Nein	42/468 (9,0%)	NA [NA; NA]	62/455 (13,6 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,41; 0,94]; p=0,0240	0,66 [0,45; 0,95]; 0,0254	-4,7% [-8,8%; -0,6%]; p=0,0241	0,598 [0,403; 0,888]; p=0,0107	
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	21/288 (7,3%)	NA [NA; NA]	37/269 (13,8 %)	NA [NA; NA]	0,48 [0,27; 0,84]; p=0,0085	0,51 [0,31; 0,85]; 0,0101	-6,8% [-12,0%; -1,7%]; p=0,0091	0,453 [0,264; 0,777]; p=0,0040	0,0821
	Nein	27/236 (11,4 %)	NA [NA; NA]	34/258 (13,2 %)	NA [NA; NA]	0,91 [0,53; 1,56]; p=0,7345	0,92 [0,58; 1,46]; 0,7342	-1,0% [-6,8%; 4,8%]; p=0,7368	0,873 [0,522; 1,459]; p=0,6042	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	25/317 (7,9%)	NA [NA; NA]	33/331 (10,0 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,47; 1,40]; p=0,4501	0,83 [0,50; 1,36]; 0,4510	-1,7% [-6,0%; 2,7%]; p=0,4473	0,796 [0,470; 1,345]; p=0,3937	0,1000
	> 10	23/207 (11,1 %)	NA [NA; NA]	38/196 (19,4 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,29; 0,89]; p=0,0168	0,56 [0,34; 0,91]; 0,0199	-8,6% [-15,7%; -1,5%]; p=0,0173	0,428 [0,253; 0,725]; p=0,0016	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	29/285 (10,2 %)	NA [NA; NA]	34/241 (14,1 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,42; 1,22]; p=0,2122	0,74 [0,47; 1,19]; 0,2175	-3,6% [-9,3%; 2,1%]; p=0,2190	0,621 [0,375; 1,027]; p=0,0633	0,8363
	Nein	19/239 (7,9%)	NA [NA; NA]	37/286 (12,9 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,32; 1,03]; p=0,0615	0,61 [0,36; 1,04]; 0,0673	-5,1% [-10,3%; 0,1%]; p=0,0568	0,587 [0,336; 1,025]; p=0,0613	
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	6/60 (10,0 %)	NA [NA; NA]	12/60 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,44 [0,15; 1,26]; p=0,1187	0,47 [0,18; 1,28]; 0,1417	-10,3% [-23,1%; 2,6%]; p=0,1165	0,363 [0,134; 0,987]; p=0,0471	0,2813



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	Nein	39/442 (8,8%)	NA [NA; NA]	55/442 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,44; 1,06]; p=0,0849	0,71 [0,49; 1,05]; 0,0866	-3,6% [-7,6%; 0,5%]; p=0,0843	0,657 [0,434; 0,993]; p=0,0462	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	18/177 (10,2%)	NA [NA; NA]	30/180 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,30; 1,05]; p=0,0684	0,60 [0,34; 1,05]; 0,0747	-6,6% [-13,6%; 0,4%]; p=0,0651	0,525 [0,291; 0,947]; p=0,0324	0,4456
	Nein	30/345 (8,7%)	NA [NA; NA]	41/345 (11,9%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,43; 1,16]; p=0,1642	0,73 [0,47; 1,14]; 0,1655	-3,2% [-7,7%; 1,3%]; p=0,1627	0,690 [0,429; 1,110]; p=0,1258	
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	22/174 (12,6%)	NA [NA; NA]	25/169 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,46; 1,58]; p=0,6105	0,87 [0,51; 1,48]; 0,6100	-1,9% [-9,2%; 5,4%]; p=0,6105	0,851 [0,476; 1,522]; p=0,5858	0,1714
	> 7	26/350 (7,4%)	NA [NA; NA]	46/358 (12,8%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,33; 0,90]; p=0,0175	0,58 [0,37; 0,92]; 0,0196	-5,4% [-9,8%; -1,0%]; p=0,0167	0,483 [0,296; 0,788]; p=0,0035	
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/55 (7,3%)	NA [24,049; NA]	0,92 [0,23; 3,71]; p=0,9060	0,92 [0,24; 3,54]; 0,9079	-0,6% [-10,4%; 9,3%]; p=0,9087	1,133 [0,252; 5,084]; p=0,8710	0,4205
	Nein	44/466 (9,4%)	NA [NA; NA]	67/472 (14,2%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,42; 0,95]; p=0,0245	0,67 [0,47; 0,95]; 0,0261	-4,8% [-8,9%; -0,6%]; p=0,0245	0,594 [0,406; 0,870]; p=0,0075	
mHSPC	Low Volume	17/199 (8,5%)	NA [NA; NA]	23/192 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,35; 1,35]; p=0,2771	0,72 [0,40; 1,31]; 0,2776	-3,3% [-9,3%; 2,6%]; p=0,2739	0,654 [0,348; 1,228]; p=0,1866	0,8476
	High Volume	31/325 (9,5%)	NA [NA; NA]	48/335 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,39; 1,02]; p=0,0551	0,67 [0,44; 1,01]; 0,0582	-4,8% [-9,8%; 0,1%]; p=0,0563	0,609 [0,385; 0,962]; p=0,0337	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Lokalisierte Therapie	Ja	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	3/38 (7,9%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,41; 8,55]; p=0,4148	1,68 [0,48; 5,86]; 0,4162	5,4% [-7,2%; 18,1%]; p=0,3993	1,217 [0,302; 4,910]; p=0,7827	0,2444
	Nein	42/477 (8,8%)	NA [NA; NA]	68/489 (13,9%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,40; 0,90]; p=0,0127	0,63 [0,44; 0,91]; 0,0138	-5,1% [-9,1%; -1,1%]; p=0,0122	0,581 [0,395; 0,856]; p=0,0060	

Tabelle 4-262 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Scherwiegende UE SOC Herzerkrankungen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Gesamt	Gesamt	19/524 (3,6%)	NA [NA; NA]	7/527 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,78 [1,16; 6,65]; p=0,0166	2,73 [1,16; 6,46]; 0,0221	2,3% [0,4%; 4,2%]; p=0,0166	2,439 [1,023; 5,812]; p=0,0442	NA
Alter	< 65	2/148 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	1,3% [-0,5%; 3,1%]; p=0,1642	NA	0,7468
	65- < 75	9/243 (3,7%)	NA [NA; NA]	5/232 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,58; 5,43]; p=0,3054	1,75 [0,59; 5,21]; 0,3119	1,6% [-1,4%; 4,6%]; p=0,3010	1,642 [0,546; 4,933]; p=0,3773	
	≥ 75	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	2/113 (1,8%)	NA [NA; NA]	3,70 [0,76; 18,01]; p=0,0855	3,62 [0,74; 17,76]; 0,1125	4,4% [-0,4%; 9,2%]; p=0,0700	3,602 [0,762; 17,024]; p=0,1058	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/365 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,26 [0,78; 6,55]; p=0,1209	2,24 [0,78; 6,41]; 0,1324	1,7% [-0,5%; 3,9%]; p=0,1227	1,856 [0,642; 5,371]; p=0,2537	0,9568
	<b>Schwarz</b>	1/10 (10,0%)	NA [13,240; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	10,2% [-9,7%; 30,2%]; p=0,3156	NA	
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	5/118 (4,2%)	NA [NA; NA]	1/110 (0,9%)	NA [NA; NA]	5,06 [0,58; 44,06]; p=0,1082	4,87 [0,57; 41,62]; 0,1479	3,5% [-0,7%; 7,7%]; p=0,0997	4,564 [0,529; 39,344]; p=0,1672	
	<b>Andere Ethnie</b>	2/42 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,22; 24,65]; p=0,4252	2,35 [0,26; 21,02]; 0,4438	3,3% [-5,5%; 12,2%]; p=0,4581	1,24E8 [0,000;]; p=0,9977	
<b>Region</b>	<b>Europa/Nordamerika</b>	4/173 (2,3%)	NA [NA; NA]	5/173 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,21; 3,02]; p=0,7377	0,80 [0,22; 2,94]; 0,7376	-0,6% [-3,9%; 2,8%]; p=0,7366	0,739 [0,198; 2,760]; p=0,6524	0,0297
	<b>Rest der Welt</b>	15/351 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	7,78 [1,78; 34,11]; p=0,0013	7,55 [1,74; 32,78]; 0,0069	3,7% [1,5%; 6,0%]; p=0,0013	6,644 [1,517; 29,100]; p=0,0120	
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	12/327 (3,7%)	NA [NA; NA]	5/348 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,75 [0,94; 8,04]; p=0,0577	2,68 [0,93; 7,74]; 0,0684	2,3% [-0,1%; 4,7%]; p=0,0581	2,413 [0,845; 6,895]; p=0,0999	0,9188
	<b>1</b>	7/197 (3,6%)	NA [NA; NA]	2/178 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,28 [0,70; 15,41]; p=0,1045	3,27 [0,71; 15,10]; 0,1293	2,7% [-0,6%; 5,9%]; p=0,1045	2,775 [0,574; 13,424]; p=0,2045	
<b>Viszerale Metastasen zum</b>	<b>Ja</b>	3/56 (5,4%)	NA [NA; NA]	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA]	3,31 [0,31; 35,13]; p=0,3249	3,31 [0,25; 43,04]; 0,3600	3,1% [-3,1%; 9,3%]; p=0,3214	2,317 [0,230; 23,324]; p=0,4756	0,7180

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Nein</b>	16/468 (3,4%)	NA [NA; NA]	6/455 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,59 [1,01; 6,65]; p=0,0389	2,55 [1,01; 6,40]; 0,0469	2,1% [0,1%; 4,0%]; p=0,0379	2,303 [0,900; 5,897]; p=0,0819	
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	10/288 (3,5%)	NA [NA; NA]	6/269 (2,2%)	NA [NA; NA]	1,57 [0,56; 4,41]; p=0,3910	1,55 [0,56; 4,28]; 0,3962	1,2% [-1,5%; 4,0%]; p=0,3850	1,432 [0,518; 3,957]; p=0,4889	0,1110
	<b>Nein</b>	9/236 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/258 (0,4%)	NA [NA; NA]	9,79 [1,30; 73,60]; p=0,0060	9,63 [1,31; 70,87]; 0,0262	3,5% [0,9%; 6,1%]; p=0,0084	9,097 [1,146; 72,246]; p=0,00368	
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	12/317 (3,8%)	NA [NA; NA]	5/331 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,53 [0,89; 7,16]; p=0,0678	2,48 [0,90; 6,83]; 0,0779	2,3% [-0,2%; 4,8%]; p=0,0722	2,419 [0,852; 6,874]; p=0,0972	0,8994
	<b>&gt; 10</b>	7/207 (3,4%)	NA [NA; NA]	2/196 (1,0%)	NA [NA; NA]	3,65 [0,71; 18,67]; p=0,1034	3,65 [0,68; 19,59]; 0,1308	2,4% [-0,4%; 5,2%]; p=0,0922	2,465 [0,494; 12,307]; p=0,20714	
<b>Baseline PSA-Wert über dem Median</b>	<b>Ja</b>	12/285 (4,2%)	NA [NA; NA]	3/241 (1,2%)	NA [NA; NA]	3,42 [0,95; 12,32]; p=0,0479	3,38 [0,93; 12,32]; 0,0646	2,9% [0,2%; 5,6%]; p=0,0371	2,753 [0,767; 9,878]; p=0,1203	0,6376
	<b>Nein</b>	7/239 (2,9%)	NA [NA; NA]	4/286 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,60; 7,17]; p=0,2441	2,03 [0,60; 6,89]; 0,2543	1,5% [-1,1%; 4,0%]; p=0,2560	2,048 [0,598; 7,010]; p=0,2535	
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,13; 8,09]; p=0,9828	1,02 [0,14; 7,71]; 0,9827	0,1% [-6,2%; 6,3%]; p=0,9823	0,640 [0,084; 4,878]; p=0,6670	0,2517
	<b>Nein</b>	15/442 (3,4%)	NA [NA; NA]	5/442 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,05 [1,10; 8,43]; p=0,0232	3,00 [1,10; 8,14]; 0,0313	2,3% [0,3%; 4,2%]; p=0,0233	2,722 [0,987; 7,509]; p=0,0531	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	6/177 (3,4%)	NA [NA; NA]	2/180 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,11 [0,62; 15,55]; p=0,1470	3,07 [0,62; 15,31]; 0,1706	2,3% [-0,8%; 5,4%]; p=0,1474	2,783 [0,560; 13,827]; p=0,2107	0,9327
	<b>Nein</b>	13/345 (3,8%)	NA [NA; NA]	5/345 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,64 [0,94; 7,46]; p=0,0561	2,59 [0,94; 7,12]; 0,0659	2,3% [-0,1%; 4,7%]; p=0,0560	2,433 [0,866; 6,831]; p=0,0914	
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	2/169 (1,2%)	NA [NA; NA]	4,71 [0,99; 22,26]; p=0,0319	4,54 [0,98; 20,97]; 0,0523	4,1% [0,4%; 7,8%]; p=0,0299	4,128 [0,890; 19,158]; p=0,0702	0,3989
	> 7	10/350 (2,9%)	NA [NA; NA]	5/358 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,70; 6,08]; p=0,1805	2,04 [0,70; 5,93]; 0,1904	1,5% [-0,7%; 3,6%]; p=0,1813	1,793 [0,611; 5,263]; p=0,2877	
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	3,5% [-1,3%; 8,3%]; p=0,1496	NA	0,9921
	<b>Nein</b>	17/466 (3,6%)	NA [NA; NA]	7/472 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,49 [1,02; 6,04]; p=0,0371	2,45 [1,02; 5,86]; 0,0446	2,2% [0,1%; 4,2%]; p=0,0373	2,189 [0,906; 5,289]; p=0,0819	
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	9/199 (4,5%)	NA [NA; NA]	2/192 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,78 [1,01; 22,72]; p=0,0323	4,62 [0,98; 21,65]; 0,0525	3,6% [0,4%; 6,9%]; p=0,0293	4,251 [0,916; 19,723]; p=0,0645	0,4470
	<b>High Volume</b>	10/325 (3,1%)	NA [NA; NA]	5/335 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,74; 6,54]; p=0,1439	2,18 [0,74; 6,36]; 0,1550	1,7% [-0,6%; 4,0%]; p=0,1468	1,857 [0,627; 5,496]; p=0,2637	
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA		NA	0,9997

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Nein</b>	19/477 (4,0%)	NA [NA; NA]	7/489 (1,4%)	NA [NA; NA]	2,86 [1,19; 6,86]; p=0,0141	2,80 [1,18; 6,63]; 0,0193	2,6% [0,5%; 4,6%]; p=0,0143	2,520 [1,057; 6,008]; p=0,0370	

Tabelle 4-263 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	37/524 (7,1%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	10,03 [3,54; 28,44]; p=<,0001	9,25 [3,33; 25,69]; <,0001	6,3% [4,0%; 8,6%]; p=<,0001	9,484 [3,380; 26,610]; p=<,0001	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	7/148 (4,7%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	4,7% [1,3%; 8,1%]; p=0,0071	NA	0,9614
	<b>65- &lt; 75</b>	20/243 (8,2%)	NA [NA; NA]	3/232 (1,3%)	NA [NA; NA]	6,59 [1,90; 22,85]; p=0,0008	5,82 [1,80; 18,80]; 0,0033	6,6% [2,9%; 10,3%]; p=0,0005	6,152 [1,825; 20,739]; p=0,0034	
	<b>≥ 75</b>	10/133 (7,5%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	8,44 [1,12; 63,87]; p=0,0156	8,01 [1,05; 60,98]; 0,0445	6,4% [1,6%; 11,2%]; p=0,0089	7,969 [1,012; 62,733]; p=0,0487	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	19/354 (5,4%)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8%)	NA [NA; NA]	7,13 [2,08; 24,41]; p=0,0003	6,67 [2,00; 22,25]; 0,0020	4,6% [2,1%; 7,1%]; p=0,0003	6,796 [2,010; 22,973]; p=0,0020	0,9649
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA		NA	
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	14/118 (11,9%)	NA [NA; NA]	1/110 (0,9%)	NA [NA; NA]	13,69 [1,82; 102,85]; p=0,0015	12,53 [1,62; 96,77]; 0,0153	10,4% [4,3%; 16,5%]; p=0,0008	11,700 [1,520; 90,053]; p=0,00182	
	<b>Andere Ethnie</b>	4/42 (9,5%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	8,3% [-0,3%; 16,8%]; p=0,0575	NA	
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	16/173 (9,2%)	NA [NA; NA]	2/173 (1,2%)	NA [NA; NA]	8,83 [1,98; 39,36]; p=0,0007	7,93 [1,86; 33,79]; 0,0051	8,1% [3,5%; 12,6%]; p=0,0006	8,263 [1,900; 35,942]; p=0,0049	0,8061
	<b>Rest der Welt</b>	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	11,16 [2,60; 47,85]; p=<,0001	10,58 [2,50; 44,70]; 0,0013	5,4% [2,8%; 8,0%]; p=<,0001	10,703 [2,509; 45,652]; p=0,0014	
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	27/327 (8,3%)	NA [NA; NA]	1/348 (0,3%)	NA [NA; NA]	34,92 [4,41; 276,37]; p=<,0001	27,21 [3,99; 185,77]; 0,0007	8,0% [5,0%; 11,0%]; p=<,0001	30,524 [4,143; 224,90]; p=0,0008	0,0501
	<b>1</b>	10/197 (5,1%)	NA [NA; NA]	3/178 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,02 [0,80; 11,44]; p=0,0899	2,85 [0,80; 10,13]; 0,1049	3,2% [-0,4%; 6,8%]; p=0,0850	2,841 [0,767; 10,525]; p=0,1182	
<b>Viszerale Metastasen zum</b>	<b>Ja</b>	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	3,7% [-1,3%; 8,6%]; p=0,1482	NA	0,9876

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Nein</b>	35/468 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/455 (0,9%)	NA [NA; NA]	9,32 [3,26; 26,66]; p=<,0001	8,51 [3,05; 23,71]; <,0001	6,6% [4,1%; 9,1%]; p=<,0001	8,676 [3,083; 24,417]; p=<,0001	
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	27/288 (9,4%)	NA [NA; NA]	2/269 (0,7%)	NA [NA; NA]	14,96 [3,37; 66,40]; p=<,0001	12,75 [3,02; 53,81]; 0,0005	8,6% [5,1%; 12,1%]; p=<,0001	12,972 [3,079; 54,651]; p=0,0005	0,4021
	<b>Nein</b>	10/236 (4,2%)	NA [NA; NA]	2/258 (0,8%)	NA [NA; NA]	5,27 [1,16; 23,98]; p=0,0167	5,12 [1,14; 22,97]; 0,0330	3,3% [0,6%; 6,1%]; p=0,0187	5,233 [1,144; 23,926]; p=0,0329	
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	25/317 (7,9%)	NA [NA; NA]	4/331 (1,2%)	NA [NA; NA]	6,74 [2,31; 19,66]; p=<,0001	6,11 [2,18; 17,14]; 0,0006	6,5% [3,3%; 9,6%]; p=<,0001	6,386 [2,221; 18,359]; p=0,0006	0,9857
	<b>&gt; 10</b>	12/207 (5,8%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	5,7% [2,6%; 8,9%]; p=0,0004	NA	
<b>Baseline PSA-Wert über dem Median</b>	<b>Ja</b>	16/285 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/241 (0,4%)	NA [NA; NA]	13,55 [1,82; 100,97]; p=0,0009	13,02 [1,80; 94,04]; 0,0110	5,2% [2,4%; 8,0%]; p=0,0003	13,576 [1,798; 102,51]; p=0,00114	0,7365
	<b>Nein</b>	21/239 (8,8%)	NA [NA; NA]	3/286 (1,0%)	NA [NA; NA]	9,29 [2,72; 31,73]; p=<,0001	8,51 [2,54; 28,51]; 0,0005	7,7% [4,0%; 11,5%]; p=<,0001	8,711 [2,595; 29,247]; p=0,0005	
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,09 [0,41; 40,81]; p=0,2103	3,62 [0,43; 30,65]; 0,2382	4,6% [-2,3%; 11,5%]; p=0,1927	3,783 [0,422; 33,922]; p=0,2346	0,4445
	<b>Nein</b>	30/442 (6,8%)	NA [NA; NA]	3/442 (0,7%)	NA [NA; NA]	10,54 [3,22; 34,54]; p=<,0001	9,92 [3,08; 31,96]; 0,0001	6,1% [3,7%; 8,6%]; p=<,0001	10,273 [3,135; 33,670]; p=0,0001	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	10/177 (5,6%)	NA [NA; NA]	1/180 (0,6%)	NA [NA; NA]	11,27 [1,42; 89,52]; p=0,0047	10,78 [1,34; 86,89]; 0,0256	5,2% [1,6%; 8,8%]; p=0,0046	10,518 [1,346; 82,204]; p=0,0249	0,9164
	<b>Nein</b>	26/345 (7,5%)	NA [NA; NA]	3/345 (0,9%)	NA [NA; NA]	9,40 [2,81; 31,47]; p=<,0001	8,60 [2,65; 27,97]; 0,0003	6,7% [3,7%; 9,6%]; p=<,0001	8,922 [2,699; 29,492]; p=0,0003	
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	11/174 (6,3%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	6,5% [2,8%; 10,1%]; p=0,0006	NA	0,9881
	> 7	26/350 (7,4%)	NA [NA; NA]	4/358 (1,1%)	NA [NA; NA]	7,10 [2,45; 20,53]; p=<,0001	6,56 [2,32; 18,55]; 0,0004	6,3% [3,3%; 9,2%]; p=<,0001	6,641 [2,316; 19,043]; p=0,0004	
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	8/58 (13,8%)	NA [NA; NA]	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	8,72 [1,04; 73,42]; p=0,0211	7,47 [0,97; 57,49]; 0,0533	12,0% [2,3%; 21,6%]; p=0,0148	7,750 [0,969; 62,011]; p=0,0536	0,8249
	<b>Nein</b>	29/466 (6,2%)	NA [NA; NA]	3/472 (0,6%)	NA [NA; NA]	10,32 [3,12; 34,12]; p=<,0001	9,75 [2,99; 31,83]; 0,0002	5,6% [3,3%; 7,9%]; p=<,0001	9,977 [3,039; 32,753]; p=0,0001	
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	14/199 (7,0%)	NA [NA; NA]	3/192 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,53 [1,25; 16,43]; p=0,0133	4,02 [1,22; 13,32]; 0,0227	5,0% [1,2%; 8,9%]; p=0,0108	4,155 [1,187; 14,543]; p=0,0259	0,1538
	<b>High Volume</b>	23/325 (7,1%)	NA [NA; NA]	1/335 (0,3%)	NA [NA; NA]	24,22 [3,40; 172,61]; p=<,0001	22,97 [3,28; 161,02]; 0,0016	6,8% [4,0%; 9,7%]; p=<,0001	24,926 [3,361; 184,83]; p=0,0017	
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA	NA	4,4% [-1,6%; 10,4%]; p=0,1498	NA	0,9911

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Nein</b>	35/477 (7,3%)	NA [NA; NA]	4/489 (0,8%)	NA [NA; NA]	9,69 [3,41; 27,50]; p=<,0001	8,90 [3,21; 24,67]; <,0001	6,5% [4,1%; 9,0%]; p=<,0001	9,156 [3,254; 25,764]; p=<,0001	

Tabelle 4-264 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hautausschlag Jegliche UE

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	142/524 (27,1%)	NA [NA; NA]	45/527 (8,5%)	NA [NA; NA]	4,01 [2,79; 5,77] p<0,0001	3,16 [2,32; 4,32] p<0,0001	18,50% [14,00%; 23,00%] p<0,0001	3,53 [2,53; 4,94] p<0,0001	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	29/148 (19,6%)	NA [NA; NA]	18/182 (9,9%)	NA [29,31; NA]	2,41 [1,26; 4,63] p=0,0058	2,09 [1,22; 3,58] p=0,0070	10,60% [2,90%; 18,30%] p=0,0072	2,37 [1,29; 4,37] p=0,0055	0,1048
	<b>65- &lt; 75</b>	66/243 (27,2%)	NA [NA; NA]	15/232 (6,5%)	NA [NA; NA]	5,45 [2,99; 9,92] p<0,0001	4,18 [2,47; 7,09] p<0,0001	20,80% [14,40%; 27,30%] p<0,0001	4,77 [2,72; 8,37] p<0,0001	NA
	<b>≥ 75</b>	47/133 (35,3%)	NA [NA; NA]	12/113 (10,6%)	NA [NA; NA]	5,04 [2,40; 10,60] p<0,0001	3,34 [1,87; 5,94] p<0,0001	24,70% [15,00%; 34,40%] p<0,0001	3,91 [2,07; 7,39] p<0,0001	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	81/354 (22,9%)	NA [NA; NA]	28/365 (7,7%)	NA [NA; NA]	3,67 [2,31; 5,83] p<0,0001	3,01 [2,01; 4,51] p<0,0001	15,40% [10,20%; 20,50%] p<0,0001	3,25 [2,11; 5,00] p<0,0001	0,7976

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/9 (11,1%)	NA [4,57; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,30% [-41,90%; 11,30%] p=0,2585	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	46/118 (39,0%)	NA [14,59; NA]	11/110 (10,0%)	NA [NA; NA]	5,70 [2,74; 11,86] p<0,0001	3,89 [2,11; 7,17] p<0,0001	28,70% [18,10%; 39,20%] p<0,0001	4,78 [2,47; 9,27] p<0,0001	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	15/42 (35,7%)	NA [8,87; NA]	5/43 (11,6%)	NA [NA; NA]	4,05 [1,30; 12,59] p=0,0128	2,97 [1,20; 7,34] p=0,0188	23,50% [5,70%; 41,30%] p=0,0096	3,39 [1,19; 9,68] p=0,0223	NA
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	52/173 (30,1%)	NA [NA; NA]	21/173 (12,1%)	NA [NA; NA]	3,07 [1,75; 5,37] p<0,0001	2,47 [1,56; 3,91] p=0,0001	17,90% [9,50%; 26,30%] p<0,0001	2,75 [1,65; 4,56] p<0,0001	0,2135
	<b>Rest der Welt</b>	90/351 (25,6%)	NA [NA; NA]	24/354 (6,8%)	NA [NA; NA]	4,82 [2,98; 7,81] p<0,0001	3,78 [2,47; 5,77] p<0,0001	18,80% [13,60%; 24,10%] p<0,0001	4,22 [2,69; 6,63] p<0,0001	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	100/327 (30,6%)	NA [NA; NA]	30/348 (8,6%)	NA [NA; NA]	4,81 [3,07; 7,54] p<0,0001	3,56 [2,44; 5,19] p<0,0001	22,10% [16,30%; 27,90%] p<0,0001	4,18 [2,78; 6,30] p<0,0001	0,1813
	<b>1</b>	42/197 (21,3%)	NA [NA; NA]	15/178 (8,4%)	NA [NA; NA]	2,95 [1,57; 5,57] p=0,0004	2,55 [1,47; 4,42] p=0,0008	13,30% [6,00%; 20,60%] p=0,0003	2,69 [1,48; 4,88] p=0,0012	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	14/56 (25,0%)	NA [NA; NA]	8/72 (11,1%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,98; 6,36] p=0,0374	2,21 [1,02; 4,78] p=0,0447	14,40% [0,10%; 28,70%] p=0,0483	2,62 [1,08; 6,36] p=0,0333	0,4723
	<b>Nein</b>	128/468 (27,4%)	NA [NA; NA]	37/455 (8,1%)	NA [NA; NA]	4,30 [2,89; 6,39] p<0,0001	3,34 [2,38; 4,70] p<0,0001	19,10% [14,40%; 23,80%] p<0,0001	3,72 [2,58; 5,37] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	75/288 (26,0%)	NA [NA; NA]	26/269 (9,7%)	NA [NA; NA]	3,32 [2,04; 5,42] p<0,0001	2,68 [1,77; 4,05] p<0,0001	16,30% [10,20%; 22,50%] p<0,0001	2,95 [1,88; 4,61] p<0,0001	0,2839
	Nein	67/236 (28,4%)	NA [NA; NA]	19/258 (7,4%)	NA [NA; NA]	4,79 [2,76; 8,30] p<0,0001	3,74 [2,32; 6,04] p<0,0001	20,60% [14,00%; 27,30%] p<0,0001	4,23 [2,54; 7,05] p<0,0001	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	95/317 (30,0%)	NA [NA; NA]	37/331 (11,2%)	NA [NA; NA]	3,29 [2,16; 5,03] p<0,0001	2,56 [1,82; 3,60] p<0,0001	18,20% [12,10%; 24,20%] p<0,0001	2,95 [2,02; 4,32] p<0,0001	0,0919
	> 10	47/207 (22,7%)	NA [NA; NA]	8/196 (4,1%)	NA [NA; NA]	7,15 [3,27; 15,61] p<0,0001	5,74 [2,77; 11,90] p<0,0001	19,00% [12,60%; 25,40%] p<0,0001	6,14 [2,90; 13,02] p<0,0001	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	75/285 (26,3%)	NA [NA; NA]	19/241 (7,9%)	NA [NA; NA]	4,35 [2,54; 7,48] p<0,0001	3,43 [2,13; 5,52] p<0,0001	18,90% [12,80%; 25,10%] p<0,0001	3,70 [2,23; 6,13] p<0,0001	0,9523
	Nein	67/239 (28,0%)	NA [NA; NA]	26/286 (9,1%)	NA [NA; NA]	3,98 [2,40; 6,60] p<0,0001	3,01 [2,00; 4,54] p<0,0001	18,60% [12,10%; 25,10%] p<0,0001	3,48 [2,21; 5,49] p<0,0001	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	16/60 (26,7%)	NA [NA; NA]	7/60 (11,7%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,00; 6,99] p=0,0449	2,26 [0,99; 5,18] p=0,0539	14,80% [0,70%; 28,80%] p=0,0394	2,19 [0,90; 5,37] p=0,0857	0,3786
	Nein	116/442 (26,2%)	NA [NA; NA]	36/442 (8,1%)	NA [NA; NA]	4,09 [2,73; 6,14] p<0,0001	3,23 [2,28; 4,58] p<0,0001	18,10% [13,30%; 23,00%] p<0,0001	3,62 [2,49; 5,26] p<0,0001	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	43/177 (24,3%)	NA [NA; NA]	10/180 (5,6%)	NA [NA; NA]	5,39 [2,61; 11,14] p<0,0001	4,51 [2,31; 8,82] p<0,0001	19,10% [11,80%; 26,30%] p<0,0001	4,91 [2,47; 9,78] p<0,0001	0,2688

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	Nein	98/345 (28,4%)	NA [NA; NA]	35/345 (10,1%)	NA [NA; NA]	3,50 [2,29; 5,36] p<0,0001	2,76 [1,94; 3,93] p<0,0001	18,00% [12,30%; 23,70%] p<0,0001	3,11 [2,11; 4,58] p<0,0001	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	42/174 (24,1%)	NA [NA; NA]	12/169 (7,1%)	NA [29,31; NA]	4,55 [2,26; 9,17] p<0,0001	3,49 [1,91; 6,36] p<0,0001	17,40% [10,10%; 24,80%] p<0,0001	3,85 [2,03; 7,32] p<0,0001	0,8382
	> 7	100/350 (28,6%)	NA [NA; NA]	33/358 (9,2%)	NA [NA; NA]	3,88 [2,53; 5,95] p<0,0001	3,07 [2,14; 4,42] p<0,0001	19,30% [13,70%; 24,90%] p<0,0001	3,45 [2,33; 5,12] p<0,0001	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	12/58 (20,7%)	NA [NA; NA]	8/55 (14,5%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,56; 4,14] p=0,3979	1,41 [0,63; 3,15] p=0,4027	6,10% [-8,00%; 20,10%] p=0,3963	1,46 [0,59; 3,57] p=0,4115	0,0359
	Nein	130/466 (27,9%)	NA [NA; NA]	37/472 (7,8%)	NA [NA; NA]	4,60 [3,10; 6,83] p<0,0001	3,54 [2,52; 4,98] p<0,0001	20,00% [15,30%; 24,80%] p<0,0001	3,99 [2,77; 5,76] p<0,0001	NA
mHSPC	Low Volume	51/199 (25,6%)	NA [NA; NA]	22/192 (11,5%)	NA [NA; NA]	2,51 [1,45; 4,35] p=0,0007	2,09 [1,35; 3,24] p=0,0010	13,40% [5,70%; 21,00%] p=0,0006	2,32 [1,40; 3,84] p=0,0010	0,0584
	High Volume	91/325 (28,0%)	NA [NA; NA]	23/335 (6,9%)	NA [NA; NA]	5,30 [3,25; 8,67] p<0,0001	4,06 [2,64; 6,25] p<0,0001	21,10% [15,50%; 26,70%] p<0,0001	4,62 [2,92; 7,30] p<0,0001	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	2/38 (5,3%)	NA [NA; NA]	7,55 [1,44; 39,53] p=0,0093	5,21 [1,24; 21,96] p=0,0245	21,50% [7,10%; 35,90%] p=0,0034	5,99 [1,33; 26,98] p=0,0197	0,5588
	Nein	130/477 (27,3%)	NA [NA; NA]	43/489 (8,8%)	NA [NA; NA]	3,89 [2,67; 5,65] p<0,0001	3,08 [2,24; 4,24] p<0,0001	18,40% [13,70%; 23,10%] p<0,0001	3,44 [2,44; 4,86] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-265 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hautausschlag  
Schwerwiegende UE

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%- KI]	n/N (%)	Median [95%- KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,10%; 0,90%] p=0,1516	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	0/148 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,0000
	<b>65- &lt; 75</b>	2/243 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,40%; 1,70%] p=0,2069	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>≥ 75</b>	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,2905	NA [NA; NA] NA	1,0000
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	1/118 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,80%; 2,50%] p=0,3293	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Region	Europa/ Nordamerika	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Rest der Welt	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1514	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	2/327 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1716	NA [NA; NA] NA	0,9993
	1	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	1/56 (1,8%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60% [-1,70%; 5,00%] p=0,3408	NA [NA; NA] NA	0,9999
	Nein	1/468 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/455 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,70%] p=0,3061	NA [NA; NA] NA	NA
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	1/288 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,30%; 1,20%] p=0,2641	NA [NA; NA] NA	1,0000
	Nein	1/236 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,40%; 1,10%] p=0,3736	NA [NA; NA] NA	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	0/317 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/331 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9993

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%- KI]	n/N (%)	Median [95%- KI]					
	> 10	2/207 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00% [-0,40%; 2,30%] p=0,1577	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	0/285 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/241 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9992
	Nein	2/239 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1357	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70% [-1,60%; 4,90%] p=0,3131	NA [NA; NA] NA	1,0000
	Nein	1/442 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,70%] p=0,2957	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9995
	Nein	2/345 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,50%] p=0,1372	NA [NA; NA] NA	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	> 7	2/350 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/358 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1526	NA [NA; NA] NA	NA



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%- KI]	n/N (%)	Median [95%- KI]					
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,60% [-1,20%; 8,40%] p=0,1460	NA [NA; NA] NA	NA
	Nein	0/466 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/472 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
mHSPC	Low Volume	0/199 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9996
	High Volume	2/325 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,50%] p=0,1591	NA [NA; NA] NA	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Nein	2/477 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/489 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,20%; 1,00%] p=0,1478	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-266 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hautausschlag UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	8/524 (1,5%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	8,17 [1,03; 64,84] p=0,0185	8,07 [1,02; 64,04] p=0,0482	1,30% [0,20%; 2,50%] p=0,0184	7,92 [0,99; 63,39] p=0,0510	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	0/148 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,0000
	<b>65- &lt; 75</b>	5/243 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [0,20%; 3,80%] p=0,0258	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>≥ 75</b>	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,28; 23,94] p=0,3948	2,52 [0,28; 22,71] p=0,4102	1,40% [-1,70%; 4,50%] p=0,3794	2,18 [0,23; 21,09] p=0,5023	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	4/354 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20% [0,00%; 2,30%] p=0,0420	NA [NA; NA] NA	1,0000
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	3/118 (2,5%)	NA [NA; NA]	1/110 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,92 [0,30; 28,89] p=0,3416	2,88 [0,29; 28,19] p=0,3631	1,70% [-1,70%; 5,10%] p=0,3308	2,89 [0,30; 27,81] p=0,3586	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	1/173 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,60%; 1,70%] p=0,3145	NA [NA; NA] NA	0,9947
	<b>Rest der Welt</b>	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	7,15 [0,89; 57,61] p=0,0322	7,06 [0,88; 56,94] p=0,0665	1,70% [0,10%; 3,30%] p=0,0318	6,92 [0,85; 56,24] p=0,0705	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	5/327 (1,5%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50% [0,20%; 2,80%] p=0,0266	NA [NA; NA] NA	0,9938
	<b>1</b>	3/197 (1,5%)	NA [NA; NA]	1/178 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,18; 23,28] p=0,5523	2,05 [0,18; 22,98] p=0,5600	0,60% [-1,30%; 2,40%] p=0,5481	2,02 [0,18; 22,26] p=0,5667	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9996
	<b>Nein</b>	8/468 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/455 (0,2%)	NA [NA; NA]	7,80 [0,98; 61,89] p=0,0223	7,69 [0,97; 60,93] p=0,0534	1,50% [0,20%; 2,70%] p=0,0201	7,55 [0,94; 60,46] p=0,0568	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	6/288 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [0,30%; 3,50%] p=0,0175	NA [NA; NA] NA	0,9923
	<b>Nein</b>	2/236 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/258 (0,4%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 22,67] p=0,5562	2,03 [0,18; 22,31] p=0,5637	0,40% [-1,00%; 1,80%] p=0,5582	2,01 [0,18; 22,12] p=0,5699	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	5/317 (1,6%)	NA [NA; NA]	1/331 (0,3%)	NA [NA; NA]	5,28 [0,61; 45,54] p=0,0910	5,17 [0,62; 43,44] p=0,1300	1,30% [-0,20%; 2,80%] p=0,0945	5,17 [0,60; 44,22] p=0,1338	0,9933

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	> 10	3/207 (1,4%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20% [-0,30%; 2,70%] p=0,1139	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	5/285 (1,8%)	NA [NA; NA]	0/241 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [0,30%; 3,40%] p=0,0228	NA [NA; NA] NA	0,9925
	Nein	3/239 (1,3%)	NA [NA; NA]	1/286 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,90 [0,43; 35,74] p=0,1980	3,90 [0,42; 36,50] p=0,2329	1,00% [-0,60%; 2,60%] p=0,2297	3,95 [0,41; 38,02] p=0,2344	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9996
	Nein	8/442 (1,8%)	NA [NA; NA]	1/442 (0,2%)	NA [NA; NA]	8,15 [1,04; 64,10] p=0,0181	8,03 [1,03; 62,91] p=0,0472	1,60% [0,30%; 2,90%] p=0,0180	7,93 [0,99; 63,50] p=0,0509	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	2/177 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-0,40%; 2,70%] p=0,1562	NA [NA; NA] NA	0,9938
	Nein	6/345 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/345 (0,3%)	NA [NA; NA]	5,94 [0,74; 47,64] p=0,0561	5,86 [0,75; 45,85] p=0,0922	1,50% [0,00%; 3,00%] p=0,0569	6,04 [0,73; 50,22] p=0,0960	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20% [-0,40%; 2,80%] p=0,1534	NA [NA; NA] NA	0,9945
	> 7	6/350 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/358 (0,3%)	NA [NA; NA]	6,20 [0,77; 50,03] p=0,0545	6,13 [0,74; 50,58] p=0,0924	1,40% [0,00%; 2,90%] p=0,0551	5,67 [0,68; 47,36] p=0,1090	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	2/58 (3,4%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-1,30%; 8,10%] p=0,1585	NA [NA; NA] NA	0,9931
	<b>Nein</b>	6/466 (1,3%)	NA [NA; NA]	1/472 (0,2%)	NA [NA; NA]	6,13 [0,73; 51,19] p=0,0565	6,06 [0,73; 50,10] p=0,0947	1,10% [0,00%; 2,20%] p=0,0565	6,04 [0,73; 50,15] p=0,0959	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	3/199 (1,5%)	NA [NA; NA]	1/192 (0,5%)	NA [NA; NA]	3,24 [0,32; 32,59] p=0,3007	3,20 [0,31; 32,65] p=0,3267	1,10% [-0,90%; 3,10%] p=0,2931	3,04 [0,32; 29,28] p=0,3364	0,9940
	<b>High Volume</b>	5/325 (1,5%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50% [0,20%; 2,80%] p=0,0270	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9995
	<b>Nein</b>	8/477 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/489 (0,2%)	NA [NA; NA]	8,34 [1,06; 65,36] p=0,0159	8,23 [1,06; 63,92] p=0,0439	1,50% [0,30%; 2,70%] p=0,0172	8,22 [1,03; 65,73] p=0,0470	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-267 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hautausschlag Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	33/524 (6,3%)	NA [NA; NA]	3/527 (0,6%)	NA [NA; NA]	11,80 [3,58; 38,83] p<0,0001	11,00 [3,41; 35,48] p<0,0001	5,70% [3,50%; 7,90%] p<0,0001	11,28 [3,46; 36,79] p<0,0001	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	6/148 (4,1%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00% [0,90%; 7,20%] p=0,0129	NA [NA; NA] NA	0,9984
	<b>65- &lt; 75</b>	18/243 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/232 (0,9%)	NA [NA; NA]	8,62 [1,95; 38,07] p=0,0007	7,68 [1,89; 31,22] p=0,0044	6,30% [2,80%; 9,80%] p=0,0004	8,35 [1,93; 36,02] p=0,0045	NA
	<b>≥ 75</b>	9/133 (6,8%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	7,78 [1,02; 59,32] p=0,0220	7,39 [0,98; 55,74] p=0,0524	5,90% [1,20%; 10,50%] p=0,0137	7,36 [0,93; 58,58] p=0,0593	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5%)	NA [NA; NA]	8,73 [1,99; 38,26] p=0,0006	8,34 [1,94; 35,74] p=0,0043	4,00% [1,70%; 6,30%] p=0,0006	8,54 [1,96; 37,15] p=0,0043	0,9906
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	14/118 (11,9%)	NA [NA; NA]	1/110 (0,9%)	NA [NA; NA]	13,69 [1,82; 102,85] p=0,0015	12,53 [1,62; 96,77] p=0,0153	10,40% [4,30%; 16,50%] p=0,0008	11,70 [1,52; 90,05] p=0,0182	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [-1,60%; 12,40%] p=0,1329	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	13/173 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/173 (1,2%)	NA [NA; NA]	6,95 [1,54; 31,38] p=0,0039	6,46 [1,49; 28,06] p=0,0128	6,30% [2,10%; 10,60%] p=0,0033	6,74 [1,52; 29,85] p=0,0120	0,3857
	<b>Rest der Welt</b>	20/351 (5,7%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	21,32 [2,86; 159,12] p<0,0001	20,15 [2,73; 148,91] p=0,0032	5,40% [2,90%; 7,90%] p<0,0001	20,36 [2,73; 151,75] p=0,0033	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	23/327 (7,0%)	NA [NA; NA]	1/348 (0,3%)	NA [NA; NA]	26,66 [3,50; 203,13] p<0,0001	23,16 [3,35; 160,02] p=0,0014	6,80% [3,90%; 9,60%] p<0,0001	25,83 [3,48; 191,47] p=0,0015	0,1602
	<b>1</b>	10/197 (5,1%)	NA [NA; NA]	2/178 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,47 [0,95; 21,04] p=0,0385	4,17 [0,96; 18,17] p=0,0575	3,70% [0,30%; 7,20%] p=0,0352	4,22 [0,91; 19,60] p=0,0658	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-1,30%; 8,60%] p=0,1482	NA [NA; NA] NA	0,9884
	<b>Nein</b>	31/468 (6,6%)	NA [NA; NA]	3/455 (0,7%)	NA [NA; NA]	10,89 [3,27; 36,27] p<0,0001	10,06 [3,09; 32,74] p=0,0001	5,90% [3,60%; 8,30%] p<0,0001	10,20 [3,12; 33,37] p=0,0001	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	23/288 (8,0%)	NA [NA; NA]	2/269 (0,7%)	NA [NA; NA]	12,12 [2,75; 53,48] p<0,0001	10,88 [2,55; 46,32] p=0,0012	7,20% [3,90%; 10,50%] p<0,0001	11,12 [2,62; 47,30] p=0,0011	0,9698
	<b>Nein</b>	10/236 (4,2%)	NA [NA; NA]	1/258 (0,4%)	NA [NA; NA]	10,58 [1,38; 81,37] p=0,0051	10,24 [1,33; 78,56] p=0,0253	3,70% [1,10%; 6,40%] p=0,0060	10,53 [1,34; 82,37] p=0,0249	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	22/317 (6,9%)	NA [NA; NA]	3/331 (0,9%)	NA [NA; NA]	7,78 [2,30; 26,35] p=0,0001	7,12 [2,20; 23,05] p=0,0011	5,90% [2,90%; 8,80%] p=0,0001	7,52 [2,25; 25,12] p=0,0011	0,9869

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	> 10	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20% [2,20%; 8,30%] p=0,0008	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	14/285 (4,9%)	NA [NA; NA]	1/241 (0,4%)	NA [NA; NA]	12,14 [1,62; 90,96] p=0,0017	11,67 [1,62; 83,89] p=0,0146	4,60% [1,90%; 7,30%] p=0,0008	12,22 [1,60; 93,00] p=0,0157	0,9701
	Nein	19/239 (7,9%)	NA [NA; NA]	2/286 (0,7%)	NA [NA; NA]	12,59 [2,88; 55,01] p<0,0001	11,52 [2,70; 49,14] p=0,0010	7,30% [3,70%; 10,90%] p<0,0001	11,99 [2,79; 51,53] p=0,0008	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	3/60 (5,0%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	2,84 [0,28; 29,18] p=0,3715	2,69 [0,29; 25,35] p=0,3861	3,00% [-3,30%; 9,20%] p=0,3554	3,04 [0,32; 29,33] p=0,3358	0,2557
	Nein	28/442 (6,3%)	NA [NA; NA]	2/442 (0,5%)	NA [NA; NA]	14,71 [3,51; 61,60] p<0,0001	13,83 [3,36; 56,92] p=0,0003	5,90% [3,50%; 8,30%] p<0,0001	14,30 [3,41; 60,02] p=0,0003	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	10/177 (5,6%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [2,30%; 9,20%] p=0,0011	NA [NA; NA] NA	0,9879
	Nein	22/345 (6,4%)	NA [NA; NA]	3/345 (0,9%)	NA [NA; NA]	7,75 [2,30; 26,15] p=0,0001	7,27 [2,21; 23,96] p=0,0011	5,50% [2,70%; 8,30%] p<0,0001	7,53 [2,25; 25,16] p=0,0010	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	9/174 (5,2%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30% [2,00%; 8,60%] p=0,0019	NA [NA; NA] NA	0,9893
	> 7	24/350 (6,9%)	NA [NA; NA]	3/358 (0,8%)	NA [NA; NA]	8,65 [2,59; 28,92] p<0,0001	8,08 [2,47; 26,45] p=0,0006	6,00% [3,20%; 8,80%] p<0,0001	8,20 [2,47; 27,25] p=0,0006	NA



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	6,10 [0,71; 52,16] p=0,0666	5,60 [0,69; 45,16] p=0,1056	8,50% [-0,20%; 17,20%] p=0,0552	5,88 [0,71; 48,86] p=0,1013	0,5004
	Nein	27/466 (5,8%)	NA [NA; NA]	2/472 (0,4%)	NA [NA; NA]	14,47 [3,41; 61,37] p<0,0001	13,63 [3,26; 56,99] p=0,0003	5,40% [3,20%; 7,60%] p<0,0001	13,89 [3,30; 58,40] p=0,0003	NA
mHSPC	Low Volume	12/199 (6,0%)	NA [NA; NA]	3/192 (1,6%)	NA [NA; NA]	3,83 [1,05; 13,97] p=0,0288	3,53 [1,06; 11,82] p=0,0406	4,20% [0,50%; 7,90%] p=0,0259	3,70 [1,04; 13,19] p=0,0435	0,9881
	High Volume	21/325 (6,5%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,50% [3,80%; 9,20%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [-1,60%; 10,40%] p=0,1498	NA [NA; NA] NA	0,9918
	Nein	31/477 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/489 (0,6%)	NA [NA; NA]	11,34 [3,44; 37,43] p<0,0001	10,53 [3,27; 33,93] p<0,0001	5,90% [3,60%; 8,20%] p<0,0001	10,84 [3,31; 35,45] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-268 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Frakturen Jegliche UE

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	33/524 (6,3%)	NA [NA; NA]	24/527 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,82; 2,42] p=0,2140	1,38 [0,83; 2,30] p=0,2151	1,70% [-1,00%; 4,50%] p=0,2126	1,18 [0,70; 2,00] p=0,5391	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	6/148 (4,1%)	NA [NA; NA]	6/182 (3,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,36; 4,00] p=0,7715	1,19 [0,37; 3,80] p=0,7708	0,60% [-3,40%; 4,60%] p=0,7668	0,99 [0,31; 3,19] p=0,9826	0,8123
	<b>65- &lt; 75</b>	19/243 (7,8%)	NA [NA; NA]	14/232 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,59; 2,52] p=0,6013	1,20 [0,60; 2,39] p=0,6017	1,20% [-3,30%; 5,70%] p=0,5974	1,05 [0,52; 2,11] p=0,8996	NA
	<b>≥ 75</b>	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	4/113 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,50; 5,97] p=0,3935	1,67 [0,51; 5,48] p=0,3966	2,40% [-2,90%; 7,60%] p=0,3768	1,53 [0,46; 5,14] p=0,4890	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	24/354 (6,8%)	NA [NA; NA]	16/365 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,83; 3,03] p=0,1590	1,55 [0,84; 2,84] p=0,1611	2,40% [-1,00%; 5,80%] p=0,1601	1,30 [0,69; 2,46] p=0,4157	0,6104
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	6/118 (5,1%)	NA [NA; NA]	7/110 (6,4%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,27; 2,55] p=0,7403	0,84 [0,29; 2,42] p=0,7402	-1,00% [-7,20%; 5,10%] p=0,7392	0,72 [0,24; 2,17] p=0,5639	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	3,82 [0,35; 41,92] p=0,2719	3,61 [0,32; 41,22] p=0,3008	5,30% [-3,90%; 14,50%] p=0,2569	2,69 [0,27; 26,35] p=0,3964	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Region	Europa/ Nordamerika	10/173 (5,8%)	NA [NA; NA]	8/173 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,28] p=0,6321	1,25 [0,50; 3,10] p=0,6321	1,10% [-3,50%; 5,80%] p=0,6308	1,06 [0,42; 2,69] p=0,9039	0,7834
	Rest der Welt	23/351 (6,6%)	NA [NA; NA]	16/354 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,77; 2,86] p=0,2390	1,45 [0,78; 2,69] p=0,2408	2,00% [-1,30%; 5,40%] p=0,2378	1,24 [0,65; 2,36] p=0,5090	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	21/327 (6,4%)	NA [NA; NA]	16/348 (4,6%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,74; 2,82] p=0,2863	1,42 [0,75; 2,69] p=0,2879	1,90% [-1,60%; 5,30%] p=0,2861	1,25 [0,65; 2,42] p=0,4983	0,7091
	1	12/197 (6,1%)	NA [NA; NA]	8/178 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,52; 3,19] p=0,5770	1,27 [0,54; 2,99] p=0,5782	1,30% [-3,40%; 6,00%] p=0,5864	0,91 [0,36; 2,31] p=0,8466	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	3/56 (5,4%)	NA [NA; NA]	2/72 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,25; 10,28] p=0,6169	1,52 [0,30; 7,65] p=0,6116	1,70% [-5,20%; 8,70%] p=0,6269	1,32 [0,21; 8,40] p=0,7663	0,6424
	Nein	30/468 (6,4%)	NA [NA; NA]	22/455 (4,8%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,76; 2,35] p=0,3125	1,32 [0,77; 2,24] p=0,3129	1,50% [-1,40%; 4,50%] p=0,3110	1,13 [0,65; 1,96] p=0,6684	NA
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	17/288 (5,9%)	NA [NA; NA]	12/269 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,60; 2,76] p=0,5176	1,27 [0,62; 2,62] p=0,5174	1,20% [-2,50%; 4,90%] p=0,5139	1,09 [0,52; 2,29] p=0,8221	0,7363
	Nein	16/236 (6,8%)	NA [NA; NA]	12/258 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,52 [0,70; 3,30] p=0,2832	1,49 [0,72; 3,11] p=0,2863	2,30% [-1,90%; 6,40%] p=0,2868	1,35 [0,62; 2,90] p=0,4488	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	22/317 (6,9%)	NA [NA; NA]	20/331 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,62; 2,19] p=0,6371	1,15 [0,64; 2,09] p=0,6362	0,90% [-2,90%; 4,70%] p=0,6346	1,05 [0,57; 1,94] p=0,8712	0,4101

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	> 10	11/207 (5,3%)	NA [NA; NA]	4/196 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,79; 8,17] p=0,1123	2,50 [0,77; 8,11] p=0,1276	3,00% [-0,60%; 6,60%] p=0,1020	1,89 [0,60; 5,98] p=0,2798	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	13/285 (4,6%)	NA [NA; NA]	7/241 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,63; 4,15] p=0,3187	1,58 [0,64; 3,92] p=0,3223	1,70% [-1,50%; 4,90%] p=0,3067	1,27 [0,50; 3,20] p=0,6151	0,9279
	Nein	20/239 (8,4%)	NA [NA; NA]	17/286 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,73; 2,81] p=0,2946	1,40 [0,75; 2,60] p=0,2939	2,40% [-2,10%; 6,80%] p=0,2977	1,29 [0,67; 2,47] p=0,4445	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,02; 2,30] p=0,1870	0,25 [0,03; 2,35] p=0,2255	-4,80% [-11,80%; 2,20%] p=0,1749	0,24 [0,03; 2,18] p=0,2062	0,0753
	Nein	30/442 (6,8%)	NA [NA; NA]	18/442 (4,1%)	NA [NA; NA]	1,72 [0,95; 3,14] p=0,0713	1,68 [0,95; 2,95] p=0,0742	2,80% [-0,20%; 5,80%] p=0,0708	1,46 [0,81; 2,63] p=0,2029	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	7/177 (4,0%)	NA [NA; NA]	5/180 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,45; 4,65] p=0,5420	1,43 [0,44; 4,63] p=0,5483	1,20% [-2,60%; 4,90%] p=0,5406	1,27 [0,40; 4,02] p=0,6821	0,9264
	Nein	25/345 (7,2%)	NA [NA; NA]	19/345 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,72; 2,47] p=0,3609	1,31 [0,73; 2,33] p=0,3612	1,70% [-1,90%; 5,40%] p=0,3589	1,17 [0,64; 2,13] p=0,6129	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	13/174 (7,5%)	NA [NA; NA]	9/169 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,57; 3,34] p=0,4792	1,35 [0,59; 3,07] p=0,4779	1,90% [-3,30%; 7,00%] p=0,4753	1,26 [0,53; 2,98] p=0,6012	0,9387
	> 7	20/350 (5,7%)	NA [NA; NA]	15/358 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,69; 2,73] p=0,3606	1,36 [0,70; 2,61] p=0,3622	1,50% [-1,70%; 4,70%] p=0,3604	1,13 [0,58; 2,20] p=0,7284	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	6/58 (10,3%)	NA [NA; NA]	2/55 (3,6%)	NA [NA; NA]	3,00 [0,56; 16,02] p=0,1822	2,70 [0,60; 12,17] p=0,1961	6,50% [-2,80%; 15,80%] p=0,1686	3,00 [0,59; 15,18] p=0,1839	0,2523
	Nein	27/466 (5,8%)	NA [NA; NA]	22/472 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,70; 2,23] p=0,4454	1,24 [0,72; 2,14] p=0,4456	1,10% [-1,70%; 4,00%] p=0,4446	1,03 [0,59; 1,82] p=0,9080	NA
mHSPC	Low Volume	15/199 (7,5%)	NA [NA; NA]	10/192 (5,2%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,69; 3,83] p=0,2731	1,53 [0,72; 3,29] p=0,2709	2,70% [-2,00%; 7,40%] p=0,2644	1,48 [0,64; 3,40] p=0,3558	0,7133
	High Volume	18/325 (5,5%)	NA [NA; NA]	14/335 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,66; 2,74] p=0,4205	1,32 [0,67; 2,61] p=0,4224	1,30% [-1,90%; 4,60%] p=0,4220	1,12 [0,55; 2,25] p=0,7569	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,77 [0,25; 30,28] p=0,4000	2,49 [0,28; 22,11] p=0,4115	3,90% [-4,70%; 12,60%] p=0,3702	1,67 [0,17; 16,24] p=0,6608	0,5751
	Nein	29/477 (6,1%)	NA [NA; NA]	23/489 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,75; 2,30] p=0,3436	1,29 [0,76; 2,21] p=0,3445	1,40% [-1,50%; 4,20%] p=0,3432	1,12 [0,64; 1,94] p=0,6943	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-269 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Frakturen  
Schwerwiegende UE

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	8/524 (1,5%)	NA [NA; NA]	5/527 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,53; 4,96] p=0,3971	1,61 [0,53; 4,89] p=0,4021	0,60% [-0,80%; 1,90%] p=0,3978	1,30 [0,42; 3,99] p=0,6451	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	2/148 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/182 (0,5%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,21; 47,37] p=0,4263	3,12 [0,16; 61,00] p=0,4530	0,80% [-1,20%; 2,80%] p=0,4170	2,29 [0,20; 26,50] p=0,5083	0,4315
	<b>65- &lt; 75</b>	2/243 (0,8%)	NA [NA; NA]	3/232 (1,3%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,11; 3,97] p=0,6502	0,66 [0,11; 3,93] p=0,6521	-0,40% [-2,30%; 1,40%] p=0,6511	0,60 [0,10; 3,60] p=0,5736	NA
	<b>≥ 75</b>	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,46 [0,38; 31,54] p=0,2440	3,31 [0,39; 28,11] p=0,2721	2,10% [-1,30%; 5,50%] p=0,2222	3,92 [0,43; 35,34] p=0,2234	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	5/354 (1,4%)	NA [NA; NA]	3/365 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,69 [0,40; 7,12] p=0,4720	1,68 [0,40; 7,11] p=0,4783	0,60% [-1,00%; 2,10%] p=0,4724	1,45 [0,35; 6,10] p=0,6091	0,9774
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	2/118 (1,7%)	NA [NA; NA]	2/110 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,14; 7,18] p=0,9908	0,99 [0,14; 6,86] p=0,9908	0,00% [-3,50%; 3,50%] p=0,9908	0,75 [0,10; 5,37] p=0,7764	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-2,40%; 6,30%] p=0,3727	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Region	Europa/ Nordamerika	1/173 (0,6%)	NA [NA; NA]	3/173 (1,7%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,21] p=0,3181	0,34 [0,04; 3,19] p=0,3424	-1,10% [-3,40%; 1,10%] p=0,3173	0,28 [0,03; 2,71] p=0,2724	0,1020
	Rest der Welt	7/351 (2,0%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	3,57 [0,74; 17,29] p=0,0920	3,52 [0,74; 16,82] p=0,1149	1,40% [-0,20%; 3,10%] p=0,0918	2,81 [0,58; 13,61] p=0,1985	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	5/327 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/348 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,34; 5,02] p=0,6966	1,30 [0,34; 4,95] p=0,6971	0,30% [-1,40%; 2,10%] p=0,6939	1,07 [0,29; 4,03] p=0,9153	0,6843
	1	3/197 (1,5%)	NA [NA; NA]	1/178 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,25; 14,29] p=0,4690	1,88 [0,33; 10,84] p=0,4798	0,80% [-1,50%; 3,10%] p=0,5144	2,02 [0,20; 20,01] p=0,5471	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	1/56 (1,8%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,70%; 5,50%] p=0,3015	NA [NA; NA] NA	0,9917
	Nein	7/468 (1,5%)	NA [NA; NA]	5/455 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,43; 4,22] p=0,6104	1,34 [0,43; 4,15] p=0,6121	0,40% [-1,10%; 1,90%] p=0,6118	1,12 [0,35; 3,53] p=0,8520	NA
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	3/288 (1,0%)	NA [NA; NA]	3/269 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,19; 4,58] p=0,9212	0,92 [0,19; 4,51] p=0,9213	-0,10% [-1,80%; 1,70%] p=0,9216	0,82 [0,17; 4,09] p=0,8131	0,3530
	Nein	5/236 (2,1%)	NA [NA; NA]	2/258 (0,8%)	NA [NA; NA]	2,76 [0,54; 13,99] p=0,1938	2,71 [0,56; 13,03] p=0,2125	1,40% [-0,80%; 3,60%] p=0,2103	2,15 [0,41; 11,26] p=0,3640	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	6/317 (1,9%)	NA [NA; NA]	4/331 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,43; 5,36] p=0,5011	1,52 [0,44; 5,21] p=0,5047	0,70% [-1,30%; 2,60%] p=0,5076	1,38 [0,39; 4,90] p=0,6178	0,8600

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	> 10	2/207 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/196 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,16; 21,34] p=0,6208	1,84 [0,16; 21,52] p=0,6256	0,40% [-1,20%; 2,10%] p=0,6120	1,54 [0,14; 17,11] p=0,7249	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	5/285 (1,8%)	NA [NA; NA]	1/241 (0,4%)	NA [NA; NA]	4,41 [0,51; 37,71] p=0,1385	4,33 [0,52; 36,07] p=0,1754	1,40% [-0,40%; 3,10%] p=0,1207	3,47 [0,40; 29,89] p=0,2571	0,2882
	Nein	3/239 (1,3%)	NA [NA; NA]	4/286 (1,4%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,20; 3,79] p=0,8400	0,86 [0,20; 3,66] p=0,8401	-0,20% [-2,20%; 1,80%] p=0,8415	0,76 [0,17; 3,40] p=0,7172	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9999
	Nein	8/442 (1,8%)	NA [NA; NA]	4/442 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,03 [0,61; 6,79] p=0,2422	2,02 [0,61; 6,70] p=0,2527	0,90% [-0,60%; 2,40%] p=0,2417	1,67 [0,50; 5,56] p=0,4051	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	3/177 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/180 (0,6%)	NA [NA; NA]	3,16 [0,31; 31,68] p=0,3114	3,13 [0,30; 32,41] p=0,3383	1,10% [-1,00%; 3,30%] p=0,3065	2,75 [0,28; 26,47] p=0,3823	0,6022
	Nein	5/345 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/345 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,33; 4,55] p=0,7696	1,21 [0,33; 4,47] p=0,7701	0,30% [-1,40%; 2,00%] p=0,7700	1,06 [0,28; 3,97] p=0,9286	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	3/169 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,19; 4,55] p=0,9371	0,94 [0,20; 4,44] p=0,9374	-0,10% [-3,00%; 2,70%] p=0,9384	0,90 [0,18; 4,45] p=0,8937	0,4118
	> 7	5/350 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/358 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,50; 13,43] p=0,2435	2,55 [0,50; 13,02] p=0,2605	0,90% [-0,60%; 2,30%] p=0,2445	1,95 [0,38; 10,08] p=0,4284	NA



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Nein</b>	8/466 (1,7%)	NA [NA; NA]	5/472 (1,1%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,53; 4,97] p=0,3948	1,61 [0,53; 4,90] p=0,3999	0,70% [-0,90%; 2,20%] p=0,3957	1,30 [0,42; 4,00] p=0,6427	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	3/199 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/192 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,15; 3,08] p=0,6205	0,69 [0,16; 3,04] p=0,6234	-0,70% [-3,40%; 2,00%] p=0,6242	0,63 [0,14; 2,83] p=0,5473	0,1808
	<b>High Volume</b>	5/325 (1,5%)	NA [NA; NA]	1/335 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,94 [0,58; 42,44] p=0,1064	4,84 [0,58; 40,32] p=0,1451	1,20% [-0,30%; 2,60%] p=0,1067	3,95 [0,46; 34,12] p=0,2123	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-2,10%; 6,50%] p=0,3116	NA [NA; NA] NA	0,9935
	<b>Nein</b>	7/477 (1,5%)	NA [NA; NA]	5/489 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,45; 4,58] p=0,5335	1,44 [0,46; 4,52] p=0,5360	0,40% [-1,00%; 1,80%] p=0,5338	1,19 [0,38; 3,77] p=0,7674	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-270 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Frakturen UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	0/148 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>65- &lt; 75</b>	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>≥ 75</b>	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Andere Ethnie</b>	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Rest der Welt</b>	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	0/327 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>1</b>	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/468 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/455 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/236 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	0/317 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/331 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	> 10	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	0/285 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/241 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/239 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	> 7	0/350 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/358 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/466 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/472 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
mHSPC	Low Volume	0/199 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	High Volume	0/325 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Lokalisierte Therapie	Ja	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/477 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/489 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-271 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Frakturen Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	7/524 (1,3%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,51; 6,10] p=0,3590	1,76 [0,52; 5,95] p=0,3649	0,60% [-0,70%; 1,80%] p=0,3587	1,47 [0,43; 5,02] p=0,5436	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	2/148 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/182 (0,5%)	NA [NA; NA]	3,12 [0,21; 47,37] p=0,4263	3,12 [0,16; 61,00] p=0,4530	0,80% [-1,20%; 2,80%] p=0,4170	2,29 [0,20; 26,50] p=0,5083	0,5019
	<b>65- &lt; 75</b>	1/243 (0,4%)	NA [NA; NA]	2/232 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,52] p=0,5576	0,49 [0,04; 5,57] p=0,5651	-0,40% [-1,90%; 1,00%] p=0,5553	0,48 [0,04; 5,37] p=0,5537	NA
	<b>≥ 75</b>	4/133 (3,0%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	3,21 [0,35; 29,74] p=0,2826	3,13 [0,35; 27,97] p=0,3074	2,00% [-1,40%; 5,30%] p=0,2538	3,08 [0,34; 28,19] p=0,3187	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	5/354 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,61 [0,49; 13,82] p=0,2427	2,57 [0,50; 13,31] p=0,2598	0,90% [-0,60%; 2,30%] p=0,2424	2,22 [0,43; 11,47] p=0,3418	0,7373
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	1/118 (0,8%)	NA [NA; NA]	2/110 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,04; 5,49] p=0,5547	0,49 [0,05; 5,35] p=0,5621	-0,90% [-3,90%; 2,10%] p=0,5553	0,41 [0,04; 4,53] p=0,4672	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-2,40%; 6,30%] p=0,3727	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	2/173 (1,2%)	NA [NA; NA]	2/173 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,14; 7,26] p=0,9978	1,00 [0,14; 6,96] p=0,9977	0,00% [-2,20%; 2,20%] p=0,9977	0,85 [0,12; 6,07] p=0,8745	0,4977
	<b>Rest der Welt</b>	5/351 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,49; 13,16] p=0,2517	2,51 [0,49; 12,86] p=0,2684	0,90% [-0,60%; 2,30%] p=0,2516	2,07 [0,40; 10,72] p=0,3854	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	5/327 (1,5%)	NA [NA; NA]	3/348 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,43; 7,81] p=0,4098	1,81 [0,44; 7,50] p=0,4153	0,70% [-1,00%; 2,30%] p=0,4126	1,55 [0,37; 6,54] p=0,5502	0,8616
	<b>1</b>	2/197 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/178 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,15; 10,63] p=0,8077	1,25 [0,20; 7,82] p=0,8088	0,20% [-1,80%; 2,30%] p=0,8323	1,22 [0,10; 14,09] p=0,8752	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	1/56 (1,8%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-1,70%; 5,50%] p=0,3015	NA [NA; NA] NA	0,9920
	<b>Nein</b>	6/468 (1,3%)	NA [NA; NA]	4/455 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,40; 5,09] p=0,5776	1,42 [0,41; 4,94] p=0,5791	0,40% [-1,00%; 1,70%] p=0,5774	1,21 [0,34; 4,31] p=0,7662	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	4/288 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/269 (0,7%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,33; 10,05] p=0,4886	1,78 [0,34; 9,32] p=0,4933	0,60% [-1,10%; 2,30%] p=0,4846	1,56 [0,29; 8,56] p=0,6057	0,9464
	<b>Nein</b>	3/236 (1,3%)	NA [NA; NA]	2/258 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,27; 9,59] p=0,5849	1,61 [0,29; 9,03] p=0,5878	0,50% [-1,30%; 2,30%] p=0,5936	1,24 [0,21; 7,49] p=0,8139	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	5/317 (1,6%)	NA [NA; NA]	3/331 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,67 [0,40; 6,99] p=0,4777	1,65 [0,41; 6,67] p=0,4814	0,60% [-1,10%; 2,30%] p=0,4811	1,49 [0,36; 6,25] p=0,5848	0,8968

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	> 10	2/207 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/196 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,16; 21,34] p=0,6208	1,84 [0,16; 21,52] p=0,6256	0,40% [-1,20%; 2,10%] p=0,6120	1,54 [0,14; 17,11] p=0,7249	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	5/285 (1,8%)	NA [NA; NA]	1/241 (0,4%)	NA [NA; NA]	4,41 [0,51; 37,71] p=0,1385	4,33 [0,52; 36,07] p=0,1754	1,40% [-0,40%; 3,10%] p=0,1207	3,47 [0,40; 29,89] p=0,2571	0,2639
	Nein	2/239 (0,8%)	NA [NA; NA]	3/286 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,12; 4,26] p=0,6980	0,71 [0,12; 4,05] p=0,6985	-0,30% [-2,00%; 1,30%] p=0,6965	0,68 [0,11; 4,06] p=0,6706	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9999
	Nein	6/442 (1,4%)	NA [NA; NA]	4/442 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,42; 5,41] p=0,5212	1,51 [0,42; 5,36] p=0,5246	0,50% [-0,90%; 1,90%] p=0,5206	1,27 [0,36; 4,53] p=0,7086	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	3/177 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/180 (0,6%)	NA [NA; NA]	3,16 [0,31; 31,68] p=0,3114	3,13 [0,30; 32,41] p=0,3383	1,10% [-1,00%; 3,30%] p=0,3065	2,75 [0,28; 26,47] p=0,3823	0,6023
	Nein	4/345 (1,2%)	NA [NA; NA]	3/345 (0,9%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,28; 5,77] p=0,7519	1,27 [0,29; 5,55] p=0,7519	0,20% [-1,30%; 1,70%] p=0,7515	1,12 [0,25; 5,03] p=0,8783	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	3/174 (1,7%)	NA [NA; NA]	2/169 (1,2%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,25; 9,36] p=0,6447	1,52 [0,26; 9,02] p=0,6467	0,60% [-1,90%; 3,10%] p=0,6431	1,32 [0,22; 7,95] p=0,7586	0,8445
	> 7	4/350 (1,1%)	NA [NA; NA]	2/358 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,37; 11,32] p=0,3985	2,04 [0,38; 11,04] p=0,4080	0,60% [-0,80%; 1,90%] p=0,3993	1,64 [0,30; 8,99] p=0,5694	NA



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Nein</b>	7/466 (1,5%)	NA [NA; NA]	4/472 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,52; 6,12] p=0,3571	1,76 [0,52; 5,96] p=0,3630	0,70% [-0,70%; 2,00%] p=0,3569	1,47 [0,43; 5,03] p=0,5412	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	3/199 (1,5%)	NA [NA; NA]	3/192 (1,6%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,17; 4,48] p=0,8820	0,89 [0,18; 4,29] p=0,8816	-0,20% [-2,60%; 2,30%] p=0,8821	0,78 [0,16; 3,89] p=0,7629	0,3181
	<b>High Volume</b>	4/325 (1,2%)	NA [NA; NA]	1/335 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,94 [0,44; 35,27] p=0,1844	3,88 [0,45; 33,71] p=0,2184	0,90% [-0,40%; 2,20%] p=0,1855	3,46 [0,39; 31,09] p=0,2678	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-2,10%; 6,50%] p=0,3116	NA [NA; NA] NA	0,9937
	<b>Nein</b>	6/477 (1,3%)	NA [NA; NA]	4/489 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,43; 5,57] p=0,4980	1,54 [0,44; 5,41] p=0,5005	0,40% [-0,80%; 1,70%] p=0,4980	1,32 [0,37; 4,69] p=0,6681	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-272 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Stürze Jegliche UE

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	39/524 (7,4%)	NA [NA; NA]	37/527 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,66; 1,70] p=0,7981	1,06 [0,69; 1,62] p=0,7982	0,40% [-2,70%; 3,50%] p=0,7983	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6581	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	6/148 (4,1%)	NA [NA; NA]	9/182 (4,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,28; 2,35] p=0,6953	0,81 [0,28; 2,34] p=0,6985	-0,90% [-5,40%; 3,60%] p=0,6906	0,67 [0,23; 1,90] p=0,4478	0,6674
	<b>65- &lt; 75</b>	16/243 (6,6%)	NA [NA; NA]	17/232 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,40; 1,72] p=0,6210	0,84 [0,43; 1,65] p=0,6203	-1,10% [-5,60%; 3,40%] p=0,6196	0,75 [0,37; 1,52] p=0,4256	NA
	<b>≥ 75</b>	17/133 (12,8%)	NA [NA; NA]	11/113 (9,7%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,57; 2,94] p=0,5356	1,25 [0,62; 2,52] p=0,5332	2,50% [-5,30%; 10,30%] p=0,5303	1,19 [0,55; 2,59] p=0,6635	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	28/354 (7,9%)	NA [NA; NA]	30/365 (8,2%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8820	0,96 [0,59; 1,57] p=0,8821	-0,30% [-4,30%; 3,70%] p=0,8822	0,81 [0,48; 1,35] p=0,4141	0,1129
	<b>Schwarz</b>	1/10 (10,0%)	NA [18,56; NA]	1/9 (11,1%)	NA [14,42; NA]	0,80 [0,04; 14,76] p=0,8864	0,80 [0,04; 17,20] p=0,8866	-2,60% [-36,30%; 31,20%] p=0,8820	0,50 [0,03; 7,99] p=0,6241	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	3/118 (2,5%)	NA [NA; NA]	5/110 (4,5%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,13; 2,50] p=0,4603	0,59 [0,15; 2,41] p=0,4648	-1,80% [-6,70%; 3,00%] p=0,4603	0,46 [0,11; 1,94] p=0,2898	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	7/42 (16,7%)	NA [NA; NA]	1/43 (2,3%)	NA [NA; NA]	6,93 [0,84; 56,89] p=0,0294	6,93 [0,87; 55,34] p=0,0678	14,60% [1,70%; 27,60%] p=0,0269	7,29 [0,89; 60,06] p=0,0648	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Region	Europa/ Nordamerika	17/173 (9,8%)	NA [NA; NA]	25/173 (14,5%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,33; 1,24] p=0,1875	0,68 [0,38; 1,21] p=0,1904	-4,60% [-11,50%; 2,20%] p=0,1858	0,60 [0,32; 1,11] p=0,1015	0,0496
	Rest der Welt	22/351 (6,3%)	NA [NA; NA]	12/354 (3,4%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,93; 3,90] p=0,0759	1,85 [0,93; 3,67] p=0,0806	2,90% [-0,30%; 6,00%] p=0,0751	1,53 [0,75; 3,09] p=0,2397	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	28/327 (8,6%)	NA [NA; NA]	29/348 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,62; 1,86] p=0,7991	1,07 [0,65; 1,75] p=0,7991	0,50% [-3,60%; 4,70%] p=0,7992	0,93 [0,55; 1,56] p=0,7782	0,7430
	1	11/197 (5,6%)	NA [NA; NA]	8/178 (4,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,39; 2,56] p=0,9922	1,00 [0,42; 2,39] p=0,9922	0,00% [-4,50%; 4,60%] p=0,9925	0,86 [0,33; 2,23] p=0,7580	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	4/56 (7,1%)	NA [NA; NA]	5/72 (6,9%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,27; 3,59] p=0,9750	0,98 [0,31; 3,12] p=0,9752	-0,10% [-9,80%; 9,50%] p=0,9767	0,89 [0,21; 3,70] p=0,8752	0,9745
	Nein	35/468 (7,5%)	NA [NA; NA]	32/455 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,63; 1,74] p=0,8520	1,04 [0,66; 1,65] p=0,8518	0,30% [-3,00%; 3,60%] p=0,8519	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6789	NA
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	20/288 (6,9%)	NA [NA; NA]	21/269 (7,8%)	NA [NA; NA]	0,84 [0,44; 1,62] p=0,6119	0,86 [0,48; 1,55] p=0,6110	-1,10% [-5,40%; 3,20%] p=0,6095	0,74 [0,40; 1,36] p=0,3304	0,4126
	Nein	19/236 (8,1%)	NA [NA; NA]	16/258 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,65; 2,58] p=0,4581	1,27 [0,67; 2,42] p=0,4610	1,70% [-2,90%; 6,30%] p=0,4621	1,10 [0,56; 2,15] p=0,7875	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	26/317 (8,2%)	NA [NA; NA]	32/331 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,45; 1,35] p=0,3742	0,80 [0,50; 1,30] p=0,3748	-2,00% [-6,40%; 2,40%] p=0,3754	0,73 [0,44; 1,24] p=0,2458	0,1347

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
	> 10	13/207 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/196 (2,6%)	NA [NA; NA]	2,67 [0,91; 7,84] p=0,0697	2,57 [0,89; 7,41] p=0,0800	3,80% [-0,20%; 7,70%] p=0,0604	2,00 [0,70; 5,69] p=0,1930	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	12/285 (4,2%)	NA [NA; NA]	11/241 (4,6%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,41; 2,17] p=0,8837	0,94 [0,43; 2,08] p=0,8834	-0,30% [-3,80%; 3,30%] p=0,8841	0,74 [0,33; 1,69] p=0,4746	0,3854
	Nein	27/239 (11,3%)	NA [NA; NA]	26/286 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,21 [0,68; 2,14] p=0,5116	1,18 [0,72; 1,94] p=0,5122	1,70% [-3,50%; 6,90%] p=0,5177	1,07 [0,63; 1,84] p=0,7983	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	2/60 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,04; 5,78] p=0,5738	0,51 [0,05; 5,67] p=0,5811	-1,60% [-7,30%; 4,00%] p=0,5714	0,46 [0,04; 5,13] p=0,5305	0,4598
	Nein	35/442 (7,9%)	NA [NA; NA]	29/442 (6,6%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,74; 2,07] p=0,4189	1,21 [0,76; 1,95] p=0,4210	1,40% [-2,00%; 4,80%] p=0,4196	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9014	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	10/177 (5,6%)	NA [NA; NA]	7/180 (3,9%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,55; 4,03] p=0,4396	1,46 [0,56; 3,79] p=0,4427	1,70% [-2,70%; 6,10%] p=0,4365	1,25 [0,47; 3,29] p=0,6512	0,6211
	Nein	28/345 (8,1%)	NA [NA; NA]	30/345 (8,7%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,53; 1,57] p=0,7309	0,92 [0,56; 1,49] p=0,7311	-0,70% [-4,80%; 3,40%] p=0,7310	0,82 [0,49; 1,38] p=0,4531	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	18/174 (10,3%)	NA [NA; NA]	13/169 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,62; 2,99] p=0,4417	1,30 [0,67; 2,53] p=0,4410	2,30% [-3,50%; 8,10%] p=0,4354	1,31 [0,63; 2,73] p=0,4774	0,2765
	> 7	21/350 (6,0%)	NA [NA; NA]	24/358 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,48; 1,59] p=0,6564	0,88 [0,50; 1,55] p=0,6570	-0,80% [-4,40%; 2,80%] p=0,6579	0,72 [0,40; 1,30] p=0,2808	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	3/58 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/55 (9,1%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,12; 2,33] p=0,3979	0,55 [0,13; 2,27] p=0,4102	-4,10% [-13,80%; 5,60%] p=0,4025	0,52 [0,12; 2,21] p=0,3766	0,4033
	<b>Nein</b>	36/466 (7,7%)	NA [NA; NA]	32/472 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,70; 1,89] p=0,5884	1,13 [0,72; 1,78] p=0,5883	0,90% [-2,40%; 4,20%] p=0,5880	0,96 [0,60; 1,55] p=0,8826	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	16/199 (8,0%)	NA [NA; NA]	19/192 (9,9%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,38; 1,54] p=0,4489	0,79 [0,43; 1,45] p=0,4487	-2,20% [-7,90%; 3,50%] p=0,4560	0,71 [0,36; 1,39] p=0,3195	0,3296
	<b>High Volume</b>	23/325 (7,1%)	NA [NA; NA]	18/335 (5,4%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,73; 2,65] p=0,3179	1,36 [0,74; 2,47] p=0,3193	1,90% [-1,80%; 5,50%] p=0,3162	1,09 [0,58; 2,03] p=0,7857	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	4/38 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,18; 3,51] p=0,7563	0,81 [0,23; 2,93] p=0,7509	-2,00% [-14,50%; 10,50%] p=0,7527	0,63 [0,16; 2,55] p=0,5202	0,7264
	<b>Nein</b>	34/477 (7,1%)	NA [NA; NA]	33/489 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,64; 1,75] p=0,8089	1,06 [0,67; 1,67] p=0,8090	0,40% [-2,80%; 3,60%] p=0,8092	0,91 [0,56; 1,47] p=0,7049	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-273 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Stürze  
Schwerwiegende UE

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,18; 22,10] p=0,5586	2,01 [0,18; 22,03] p=0,5672	0,20% [-0,50%; 0,80%] p=0,5601	1,99 [0,18; 21,97] p=0,5738	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	0/148 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/182 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,50%] p=0,4016	NA [NA; NA] NA	1,0000
	<b>65- &lt; 75</b>	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>≥ 75</b>	2/133 (1,5%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60% [-0,50%; 3,80%] p=0,1400	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,18; 22,85] p=0,5585	2,04 [0,18; 23,26] p=0,5674	0,30% [-0,70%; 1,20%] p=0,5578	2,00 [0,18; 22,05] p=0,5715	1,0000
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	2/173 (1,2%)	NA [NA; NA]	1/173 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,18; 22,10] p=0,5586	2,01 [0,18; 22,03] p=0,5672	0,60% [-1,40%; 2,50%] p=0,5597	1,99 [0,18; 21,97] p=0,5738	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	<b>Rest der Welt</b>	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	1/327 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3136	NA [NA; NA] NA	0,9955
	<b>1</b>	1/197 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/178 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,05; 6,59] p=0,5826	0,55 [0,06; 4,85] p=0,5883	-0,40% [-2,10%; 1,30%] p=0,6500	0,46 [0,03; 7,87] p=0,5951	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9999
	<b>Nein</b>	2/468 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/455 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,17; 20,21] p=0,6024	1,86 [0,17; 19,94] p=0,6089	0,20% [-0,50%; 0,90%] p=0,6023	1,88 [0,17; 20,75] p=0,6062	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/269 (0,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,10%; 0,40%] p=0,3073	NA [NA; NA] NA	0,9965
	<b>Nein</b>	2/236 (0,8%)	NA [NA; NA]	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80% [-0,30%; 2,00%] p=0,1645	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	1/317 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/331 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,06; 15,01] p=0,9786	0,96 [0,06; 14,62] p=0,9786	0,00% [-0,90%; 0,90%] p=0,9788	1,00 [0,06; 15,98] p=0,9997	0,9964
	<b>&gt; 10</b>	1/207 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3054	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	1/285 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/241 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 1,00%] p=0,3272	NA [NA; NA] NA	0,9956
	Nein	1/239 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/286 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,08 [0,07; 15,71] p=0,9522	1,08 [0,08; 14,20] p=0,9522	0,00% [-1,10%; 1,10%] p=0,9541	1,17 [0,07; 18,85] p=0,9103	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70% [-1,60%; 4,90%] p=0,3131	NA [NA; NA] NA	0,9964
	Nein	1/442 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/442 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,47] p=0,9980	1,00 [0,06; 17,02] p=0,9980	0,00% [-0,60%; 0,60%] p=0,9980	0,99 [0,06; 15,79] p=0,9928	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	2/177 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-0,40%; 2,70%] p=0,1600	NA [NA; NA] NA	0,9965
	Nein	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/345 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3106	NA [NA; NA] NA	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/169 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,70%; 0,60%] p=0,3213	NA [NA; NA] NA	0,9958
	> 7	2/350 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/358 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1558	NA [NA; NA] NA	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Nein</b>	2/466 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/472 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,18; 22,10] p=0,5586	2,01 [0,18; 22,03] p=0,5672	0,20% [-0,50%; 0,90%] p=0,5603	1,99 [0,18; 21,97] p=0,5738	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	0/199 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/192 (0,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,70%; 0,50%] p=0,2925	NA [NA; NA] NA	0,9961
	<b>High Volume</b>	2/325 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,50%] p=0,1569	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9999
	<b>Nein</b>	2/477 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/489 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,19; 23,22] p=0,5331	2,11 [0,19; 23,22] p=0,5433	0,20% [-0,50%; 0,90%] p=0,5366	2,08 [0,19; 22,90] p=0,5513	NA

Tabelle 4-274 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Stürze UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	HR [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%- KI]	n/N (%)	Median [95%- KI]					
Alter	< 65	0/148 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	65- < 75	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	≥ 75	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Ethnie	Weiß	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Schwarz	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Asiatischer Herkunft	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Andere Ethnie	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Region	Europa/ Nordamerika	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Rest der Welt	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Baseline ECOG Performance Status	0	0/327 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	1	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/468 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/455 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/236 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	0/317 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/331 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	> 10	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	0/285 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/241 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	<b>Nein</b>	0/239 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	> 7	0/350 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/358 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/466 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/472 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
mHSPC	Low Volume	0/199 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	High Volume	0/325 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Lokalisierte Therapie	Ja	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/477 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/489 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Tabelle 4-275 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Stürze Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Gesamt	Gesamt	4/524 (0,8%)	NA [NA; NA]	4/527 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,25; 4,09] p=0,9924	1,01 [0,26; 3,97] p=0,9924	0,00% [-1,00%; 1,00%] p=0,9924	0,89 [0,22; 3,57] p=0,8712	NA
Alter	< 65	0/148 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/182 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,00% [-2,50%; 0,50%] p=0,1741	NA [NA; NA] NA	0,8959

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	65- < 75	1/243 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/232 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,07; 15,39] p=0,9945	1,01 [0,07; 14,66] p=0,9945	0,00% [-1,20%; 1,20%] p=0,9946	0,89 [0,05; 14,73] p=0,9377	NA
	≥ 75	3/133 (2,3%)	NA [NA; NA]	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA]	2,72 [0,26; 28,69] p=0,3995	2,62 [0,26; 26,68] p=0,4158	1,40% [-1,60%; 4,40%] p=0,3728	2,38 [0,24; 23,57] p=0,4579	NA
Ethnie	Weiß	3/354 (0,8%)	NA [NA; NA]	4/365 (1,1%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,16; 3,38] p=0,7048	0,75 [0,17; 3,29] p=0,7048	-0,30% [-1,70%; 1,20%] p=0,7039	0,65 [0,14; 2,92] p=0,5757	1,0000
	Schwarz	1/10 (10,0%)	NA [18,56; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,20% [-9,70%; 30,20%] p=0,3156	NA [NA; NA] NA	NA
	Asiatischer Herkunft	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Andere Ethnie	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Region	Europa/ Nordamerika	4/173 (2,3%)	NA [NA; NA]	3/173 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,30; 6,16] p=0,6965	1,34 [0,31; 5,89] p=0,6967	0,60% [-2,40%; 3,60%] p=0,6955	1,17 [0,26; 5,25] p=0,8341	0,9939
	Rest der Welt	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,80%; 0,30%] p=0,3166	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	4/327 (1,2%)	NA [NA; NA]	2/348 (0,6%)	NA [NA; NA]	2,35 [0,44; 12,65] p=0,2976	2,31 [0,46; 11,71] p=0,3116	0,80% [-0,70%; 2,20%] p=0,3161	2,13 [0,39; 11,69] p=0,3818	0,9938

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>1</b>	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/178 (1,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40% [-3,20%; 0,30%] p=0,1093	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,0000
	<b>Nein</b>	4/468 (0,9%)	NA [NA; NA]	4/455 (0,9%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,23; 3,84] p=0,9305	0,94 [0,24; 3,73] p=0,9303	-0,10% [-1,20%; 1,10%] p=0,9301	0,85 [0,21; 3,43] p=0,8247	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	3/288 (1,0%)	NA [NA; NA]	4/269 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,15; 3,13] p=0,6190	0,69 [0,16; 3,00] p=0,6196	-0,50% [-2,30%; 1,40%] p=0,6201	0,61 [0,14; 2,75] p=0,5221	0,9951
	<b>Nein</b>	1/236 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,20%] p=0,3266	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	3/317 (0,9%)	NA [NA; NA]	4/331 (1,2%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,16; 3,37] p=0,6903	0,74 [0,16; 3,31] p=0,6906	-0,30% [-1,90%; 1,30%] p=0,6868	0,71 [0,16; 3,19] p=0,6573	0,9947
	<b>&gt; 10</b>	1/207 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3054	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Baseline PSA-Wert über dem Median</b>	<b>Ja</b>	1/285 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/241 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,05; 12,95] p=0,8645	0,79 [0,05; 12,17] p=0,8640	-0,10% [-1,20%; 1,00%] p=0,8653	0,69 [0,04; 11,07] p=0,7939	0,7591
	<b>Nein</b>	3/239 (1,3%)	NA [NA; NA]	3/286 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,21; 5,50] p=0,9352	1,07 [0,22; 5,28] p=0,9349	0,10% [-1,70%; 1,90%] p=0,9347	1,02 [0,20; 5,06] p=0,9825	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70% [-1,60%; 4,90%] p=0,3131	NA [NA; NA] NA	0,9965
	Nein	2/442 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/442 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,18; 23,59] p=0,5551	2,04 [0,18; 22,74] p=0,5620	0,20% [-0,50%; 1,00%] p=0,5519	1,74 [0,16; 19,30] p=0,6524	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	1/177 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,50%; 1,70%] p=0,3218	NA [NA; NA] NA	0,9941
	Nein	3/345 (0,9%)	NA [NA; NA]	4/345 (1,2%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,16; 3,43] p=0,7076	0,75 [0,17; 3,35] p=0,7077	-0,30% [-1,80%; 1,20%] p=0,7051	0,71 [0,16; 3,16] p=0,6496	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	3/169 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,11; 3,64] p=0,5962	0,63 [0,12; 3,47] p=0,5986	-0,70% [-3,30%; 1,90%] p=0,6049	0,62 [0,10; 3,72] p=0,6028	0,4483
	> 7	2/350 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/358 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,18; 23,27] p=0,5480	2,05 [0,19; 22,16] p=0,5557	0,30% [-0,70%; 1,20%] p=0,5485	1,83 [0,17; 20,28] p=0,6229	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Nein	4/466 (0,9%)	NA [NA; NA]	4/472 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,01 [0,25; 4,09] p=0,9924	1,01 [0,26; 3,97] p=0,9924	0,00% [-1,20%; 1,20%] p=0,9924	0,89 [0,22; 3,57] p=0,8712	NA
mHSPC	Low Volume	2/199 (1,0%)	NA [NA; NA]	4/192 (2,1%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,08; 2,48] p=0,3419	0,45 [0,08; 2,42] p=0,3521	-1,20% [-3,60%; 1,30%] p=0,3435	0,43 [0,08; 2,34] p=0,3263	0,9947



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>High Volume</b>	2/325 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,50%] p=0,1455	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/38 (2,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,70% [-7,90%; 2,50%] p=0,3001	NA [NA; NA] NA	0,9943
	<b>Nein</b>	4/477 (0,8%)	NA [NA; NA]	3/489 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,31; 6,38] p=0,6561	1,40 [0,32; 6,13] p=0,6567	0,20% [-0,80%; 1,30%] p=0,6565	1,26 [0,28; 5,63] p=0,7643	NA

Tabelle 4-276 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Krampfanfall Jegliche UE

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	3/524 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/527 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,25; 9,18] p=0,6421	1,53 [0,25; 9,26] p=0,6446	0,20% [-0,60%; 1,00%] p=0,6413	1,18 [0,20; 7,11] p=0,8538	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	3/148 (2,0%)	NA [NA; NA]	2/182 (1,1%)	NA [NA; NA]	2,07 [0,35; 12,35] p=0,4189	2,07 [0,34; 12,47] p=0,4291	1,10% [-1,70%; 3,90%] p=0,4392	1,36 [0,22; 8,52] p=0,7389	1,0000
	<b>65- &lt; 75</b>	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	≥ 75	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ethnie	Weiß	2/354 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/365 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,14; 7,77] p=0,9574	1,06 [0,14; 8,04] p=0,9574	0,00% [-1,00%; 1,10%] p=0,9567	0,90 [0,13; 6,44] p=0,9169	1,0000
	Schwarz	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Asiatischer Herkunft	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Andere Ethnie	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-2,40%; 6,30%] p=0,3727	NA [NA; NA] NA	NA
Region	Europa/ Nordamerika	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/173 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60% [-1,70%; 0,60%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	0,9959
	Rest der Welt	3/351 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,09 [0,32; 30,08] p=0,3092	3,09 [0,31; 30,57] p=0,3346	0,60% [-0,50%; 1,70%] p=0,3078	2,41 [0,25; 23,24] p=0,4480	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	2/327 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/348 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,09 [0,19; 23,65] p=0,5449	2,09 [0,18; 24,19] p=0,5539	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5445	1,71 [0,15; 19,13] p=0,6617	0,4663
	1	1/197 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/178 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,3865	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3600	NA [NA; NA] p=0,9984	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,60% [-4,60%; 1,30%] p=0,2824	NA [NA; NA] NA	0,9961

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	<b>Nein</b>	3/468 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/455 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,82 [0,30; 26,89] p=0,3502	2,82 [0,29; 27,39] p=0,3715	0,40% [-0,40%; 1,20%] p=0,3437	2,26 [0,23; 21,88] p=0,4814	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9999
	<b>Nein</b>	3/236 (1,3%)	NA [NA; NA]	2/258 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,31; 8,75] p=0,5101	1,66 [0,36; 7,62] p=0,5146	0,60% [-1,40%; 2,50%] p=0,5522	1,44 [0,23; 9,09] p=0,6970	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	1/317 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/331 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,05; 6,43] p=0,6472	0,56 [0,05; 6,84] p=0,6517	-0,20% [-1,30%; 0,80%] p=0,6377	0,45 [0,04; 4,95] p=0,5126	0,9947
	<b>&gt; 10</b>	2/207 (1,0%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,40%; 1,90%] p=0,2218	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Baseline PSA-Wert über dem Median</b>	<b>Ja</b>	2/285 (0,7%)	NA [NA; NA]	2/241 (0,8%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,09; 4,64] p=0,6547	0,65 [0,09; 4,44] p=0,6572	-0,30% [-1,90%; 1,20%] p=0,6685	0,22 [0,02; 2,45] p=0,2195	0,9955
	<b>Nein</b>	1/239 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,20%] p=0,3232	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-4,70%; 4,70%] p=1,0000	0,78 [0,05; 12,67] p=0,8578	0,6798
	<b>Nein</b>	2/442 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/442 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,18; 21,25] p=0,5701	1,96 [0,18; 20,86] p=0,5773	0,20% [-0,60%; 1,00%] p=0,5722	1,56 [0,14; 17,34] p=0,7176	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	2/177 (1,1%)	NA [NA; NA]	1/180 (0,6%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,19; 19,38] p=0,5891	1,92 [0,17; 21,43] p=0,5957	0,50% [-1,40%; 2,40%] p=0,5873	0,65 [0,04; 10,80] p=0,7658	0,9849
	Nein	1/345 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/345 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,06; 18,82] p=0,9666	1,07 [0,05; 20,66] p=0,9666	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9655	0,78 [0,05; 12,52] p=0,8589	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	2/174 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20% [-0,40%; 2,80%] p=0,1529	NA [NA; NA] NA	0,9948
	> 7	1/350 (0,3%)	NA [NA; NA]	2/358 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,05; 5,68] p=0,5826	0,51 [0,05; 5,74] p=0,5894	-0,30% [-1,20%; 0,70%] p=0,5801	0,36 [0,03; 3,99] p=0,4064	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	1/58 (1,7%)	NA [NA; NA]	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,05; 15,51] p=0,9372	0,89 [0,05; 16,66] p=0,9372	-0,20% [-5,00%; 4,60%] p=0,9356	0,74 [0,05; 11,92] p=0,8346	0,6914
	Nein	2/466 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/472 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,18; 22,32] p=0,5580	2,02 [0,18; 22,31] p=0,5660	0,20% [-0,50%; 0,90%] p=0,5584	1,57 [0,14; 17,41] p=0,7152	NA
mHSPC	Low Volume	1/199 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,60%] p=0,2972	NA [NA; NA] NA	0,9961
	High Volume	2/325 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/335 (0,6%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,13; 7,05] p=0,9803	0,98 [0,13; 7,15] p=0,9803	0,00% [-1,20%; 1,20%] p=0,9802	0,73 [0,10; 5,29] p=0,7599	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Nein</b>	3/477 (0,6%)	NA [NA; NA]	2/489 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,27; 9,68] p=0,5946	1,62 [0,27; 9,73] p=0,5981	0,20% [-0,70%; 1,20%] p=0,5964	1,26 [0,21; 7,58] p=0,8005	NA

Tabelle 4-277 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Krampfanfall Schwerwiegende UE

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,06; 16,77] p=0,9834	1,03 [0,06; 17,05] p=0,9834	0,00% [-0,50%; 0,50%] p=0,9833	0,70 [0,04; 11,27] p=0,8033	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	1/148 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/182 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,08; 26,76] p=0,7919	1,49 [0,08; 29,05] p=0,7932	0,20% [-1,40%; 1,90%] p=0,7907	0,66 [0,04; 10,64] p=0,7670	1,0000
	<b>65- &lt; 75</b>	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>≥ 75</b>	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20% [-0,70%; 0,30%] p=0,3468	NA [NA; NA] NA	1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-2,40%; 6,30%] p=0,3727	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Rest der Welt</b>	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,06; 16,77] p=0,9834	1,03 [0,06; 17,05] p=0,9834	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9833	0,70 [0,04; 11,27] p=0,8033	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	1/327 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3276	NA [NA; NA] NA	0,9971
	<b>1</b>	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/178 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3600	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,60% [-4,60%; 1,30%] p=0,2824	NA [NA; NA] NA	0,9978
	<b>Nein</b>	1/468 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/455 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3187	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	Nein	1/236 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/258 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,06; 12,08] p=0,9050	0,86 [0,07; 10,70] p=0,9050	-0,10% [-1,30%; 1,10%] p=0,9096	0,59 [0,04; 9,51] p=0,7130	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	1/317 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/331 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,07; 23,70] p=0,8793	1,27 [0,06; 26,69] p=0,8795	0,10% [-0,80%; 0,90%] p=0,8746	0,90 [0,06; 14,43] p=0,9402	1,0000
	> 10	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	1/285 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/241 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,05; 9,15] p=0,7625	0,69 [0,06; 7,82] p=0,7638	-0,20% [-1,30%; 1,00%] p=0,7838	0,45 [0,03; 7,17] p=0,5706	0,9999
	Nein	0/239 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70% [-4,90%; 1,60%] p=0,3133	NA [NA; NA] NA	0,9982
	Nein	1/442 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,70%] p=0,3182	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,0000
	Nein	1/345 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/345 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,06; 18,82] p=0,9666	1,07 [0,05; 20,66] p=0,9666	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9655	0,78 [0,05; 12,52] p=0,8589	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	> 7	1/350 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/358 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,06; 16,80] p=0,9793	1,04 [0,06; 17,00] p=0,9793	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9792	0,71 [0,04; 11,42] p=0,8109	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80% [-5,30%; 1,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	0,9966
	Nein	1/466 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/472 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA	NA
mHSPC	Low Volume	1/199 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,60%] p=0,2972	NA [NA; NA] NA	0,9978
	High Volume	0/325 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/335 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,90%; 0,30%] p=0,3129	NA [NA; NA] NA	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,0000
	Nein	1/477 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/489 (0,2%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,06; 17,64] p=0,9672	1,06 [0,06; 18,28] p=0,9672	0,00% [-0,60%; 0,60%] p=0,9668	0,71 [0,04; 11,36] p=0,8082	NA



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-278 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Krampfanfall UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	2/524 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/527 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,18; 23,31] p=0,5506	2,06 [0,18; 23,41] p=0,5592	0,20% [-0,40%; 0,80%] p=0,5493	1,58 [0,14; 17,56] p=0,7100	NA
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	2/148 (1,4%)	NA [NA; NA]	1/182 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,80 [0,21; 36,71] p=0,4293	2,80 [0,19; 40,44] p=0,4494	0,80% [-1,30%; 2,90%] p=0,4331	1,47 [0,13; 16,46] p=0,7526	1,0000
	<b>65- &lt; 75</b>	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>≥ 75</b>	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Ethnie</b>	<b>Weiß</b>	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/365 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,06; 20,21] p=0,9362	1,13 [0,06; 22,38] p=0,9363	0,00% [-0,70%; 0,80%] p=0,9340	1,06 [0,07; 16,99] p=0,9675	1,0000
	<b>Schwarz</b>	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Asiatischer Herkunft</b>	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Andere Ethnie</b>	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-2,40%; 6,30%] p=0,3727	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Region</b>	<b>Europa/ Nordamerika</b>	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	<b>Rest der Welt</b>	2/351 (0,6%)	NA [NA; NA]	1/354 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,18; 23,31] p=0,5506	2,06 [0,18; 23,41] p=0,5592	0,30% [-0,70%; 1,30%] p=0,5494	1,58 [0,14; 17,56] p=0,7100	NA
<b>Baseline ECOG Performance Status</b>	<b>0</b>	2/327 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,20%; 1,40%] p=0,1614	NA [NA; NA] NA	0,9957
	<b>1</b>	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/178 (0,6%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,50% [-1,50%; 0,50%] p=0,3600	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/72 (1,4%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,60% [-4,60%; 1,30%] p=0,2824	NA [NA; NA] NA	0,9975
	<b>Nein</b>	2/468 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/455 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,20%; 1,00%] p=0,1552	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9999
	<b>Nein</b>	2/236 (0,8%)	NA [NA; NA]	1/258 (0,4%)	NA [NA; NA]	1,86 [0,19; 18,00] p=0,5566	1,86 [0,23; 15,10] p=0,5628	0,40% [-1,10%; 1,90%] p=0,5847	1,61 [0,14; 18,53] p=0,7038	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	1/317 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/331 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,27 [0,07; 23,70] p=0,8793	1,27 [0,06; 26,69] p=0,8795	0,10% [-0,80%; 0,90%] p=0,8746	0,90 [0,06; 14,43] p=0,9402	0,9956
	<b>&gt; 10</b>	1/207 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,50%; 1,30%] p=0,3423	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	1/285 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/241 (0,4%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,05; 9,15] p=0,7625	0,69 [0,06; 7,82] p=0,7638	-0,20% [-1,30%; 1,00%] p=0,7838	0,45 [0,03; 7,17] p=0,5706	0,9964
	Nein	1/239 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,20%] p=0,3232	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70% [-4,90%; 1,60%] p=0,3133	NA [NA; NA] NA	0,9966
	Nein	2/442 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,20%; 1,10%] p=0,1555	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	1/177 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,60%] p=0,3307	NA [NA; NA] NA	0,9964
	Nein	1/345 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/345 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,06; 18,82] p=0,9666	1,07 [0,05; 20,66] p=0,9666	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9655	0,78 [0,05; 12,52] p=0,8589	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	1/174 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [-0,60%; 1,70%] p=0,3142	NA [NA; NA] NA	0,9961
	> 7	1/350 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/358 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,06; 16,80] p=0,9793	1,04 [0,06; 17,00] p=0,9793	0,00% [-0,80%; 0,80%] p=0,9792	0,71 [0,04; 11,42] p=0,8109	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/55 (1,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80% [-5,30%; 1,70%] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	0,9961

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Nein</b>	2/466 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/472 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,20%; 1,00%] p=0,1565	NA [NA; NA] NA	NA
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	1/199 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,60%] p=0,2972	NA [NA; NA] NA	0,9958
	<b>High Volume</b>	1/325 (0,3%)	NA [NA; NA]	1/335 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,07; 16,24] p=0,9712	1,05 [0,07; 15,67] p=0,9712	0,00% [-0,80%; 0,90%] p=0,9715	0,90 [0,06; 14,59] p=0,9420	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9999
	<b>Nein</b>	2/477 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/489 (0,2%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,19; 24,51] p=0,5357	2,14 [0,18; 24,96] p=0,5454	0,20% [-0,50%; 0,90%] p=0,5340	1,59 [0,14; 17,70] p=0,7049	NA

Tabelle 4-279 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Krampfanfall Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	1/524 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3170	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%- KI]	n/N (%)	Median [95%- KI]					
Alter	< 65	1/148 (0,7%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70% [-0,60%; 2,00%] p=0,3121	NA [NA; NA] NA	1,0000
	65- < 75	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	≥ 75	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Ethnie	Weiß	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,0000
	Schwarz	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Asiatischer Herkunft	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Andere Ethnie	1/42 (2,4%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-2,40%; 6,30%] p=0,3727	NA [NA; NA] NA	NA
Region	Europa/ Nordamerika	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Rest der Welt	1/351 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3171	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Baseline ECOG Performance Status	0	1/327 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3276	NA [NA; NA] NA	0,9992
	1	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9994
	Nein	1/468 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/455 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3187	NA [NA; NA] NA	NA
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9993
	Nein	1/236 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,20%] p=0,3244	NA [NA; NA] NA	NA
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	1/317 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/331 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,90%] p=0,3183	NA [NA; NA] NA	0,9993
	> 10	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	1/285 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/241 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,30%; 1,00%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA	0,9992

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%- KI]	n/N (%)	Median [95%- KI]					
	<b>Nein</b>	0/239 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Baseline LDH-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9996
	<b>Nein</b>	1/442 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,70%] p=0,3182	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9992
	<b>Nein</b>	1/345 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3259	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	> 7	1/350 (0,3%)	NA [NA; NA]	0/358 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,30%; 0,80%] p=0,3167	NA [NA; NA] NA	NA
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	<b>Nein</b>	1/466 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/472 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3169	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
mHSPC	Low Volume	1/199 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,60%] p=0,2972	NA [NA; NA] NA	0,9992
	High Volume	0/325 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Lokalisierte Therapie	Ja	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9997
	Nein	1/477 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/489 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,20%; 0,60%] p=0,3192	NA [NA; NA] NA	NA

Tabelle 4-280 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hypothyreose Jegliche UE

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Gesamt	Gesamt	34/524 (6,5%)	NA [NA; NA]	6/527 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,00 [2,50; 14,40] p<0,0001	5,69 [2,41; 13,45] p<0,0001	5,30% [3,00%; 7,60%] p<0,0001	5,39 [2,26; 12,84] p=0,0001	NA
Alter	< 65	6/148 (4,1%)	NA [NA; NA]	2/182 (1,1%)	NA [NA; NA]	3,62 [0,77; 17,05] p=0,0757	3,58 [0,78; 16,35] p=0,1005	3,00% [-0,60%; 6,60%] p=0,1020	3,43 [0,68; 17,24] p=0,1347	0,8960



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	65- < 75	20/243 (8,2%)	NA [NA; NA]	4/232 (1,7%)	NA [NA; NA]	5,28 [1,78; 15,63] p=0,0009	4,93 [1,72; 14,11] p=0,0030	6,80% [2,90%; 10,70%] p=0,0007	4,94 [1,68; 14,48] p=0,0037	NA
	≥ 75	8/133 (6,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [2,00%; 10,20%] p=0,0035	NA [NA; NA] NA	NA
Ethnie	Weiß	25/354 (7,1%)	NA [NA; NA]	6/365 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,49 [1,82; 11,07] p=0,0004	4,29 [1,76; 10,42] p=0,0013	5,40% [2,40%; 8,30%] p=0,0004	3,97 [1,63; 9,70] p=0,0025	1,0000
	Schwarz	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Asiatischer Herkunft	6/118 (5,1%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [1,20%; 9,50%] p=0,0111	NA [NA; NA] NA	NA
	Andere Ethnie	3/42 (7,1%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [0,00%; 17,40%] p=0,0502	NA [NA; NA] NA	NA
Region	Europa/ Nordamerika	13/173 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [3,60%; 11,40%] p=0,0002	NA [NA; NA] NA	0,9870
	Rest der Welt	21/351 (6,0%)	NA [NA; NA]	6/354 (1,7%)	NA [NA; NA]	3,69 [1,47; 9,26] p=0,0030	3,52 [1,44; 8,61] p=0,0058	4,30% [1,50%; 7,10%] p=0,0029	3,29 [1,33; 8,16] p=0,0102	NA
Baseline ECOG Performance Status	0	23/327 (7,0%)	NA [NA; NA]	4/348 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,17 [2,14; 17,76] p=0,0001	5,84 [2,10; 16,26] p=0,0007	5,90% [2,80%; 8,90%] p=0,0001	5,88 [2,03; 17,05] p=0,0011	0,7431

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>1</b>	11/197 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/178 (1,1%)	NA [NA; NA]	5,28 [1,13; 24,68] p=0,0205	4,97 [1,09; 22,61] p=0,0382	4,50% [0,80%; 8,10%] p=0,0162	4,30 [0,95; 19,52] p=0,0585	NA
<b>Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung</b>	<b>Ja</b>	5/56 (8,9%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [1,20%; 16,20%] p=0,0223	NA [NA; NA] NA	0,9866
	<b>Nein</b>	29/468 (6,2%)	NA [NA; NA]	6/455 (1,3%)	NA [NA; NA]	4,99 [2,06; 12,06] p<0,0001	4,75 [2,00; 11,29] p=0,0004	4,90% [2,50%; 7,40%] p<0,0001	4,53 [1,88; 10,93] p=0,0008	NA
<b>Knochenmetastasen zur Baseline</b>	<b>Ja</b>	20/288 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/269 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,99 [1,68; 14,82] p=0,0015	4,79 [1,63; 14,08] p=0,0044	5,50% [2,20%; 8,80%] p=0,0010	4,46 [1,52; 13,08] p=0,0064	0,5636
	<b>Nein</b>	14/236 (5,9%)	NA [NA; NA]	2/258 (0,8%)	NA [NA; NA]	9,95 [2,12; 46,62] p=0,0006	9,06 [1,92; 42,79] p=0,0054	5,40% [2,20%; 8,70%] p=0,0009	8,02 [1,82; 35,38] p=0,0060	NA
<b>Anzahl an Knochenläsionen</b>	<b>≤ 10</b>	24/317 (7,6%)	NA [NA; NA]	5/331 (1,5%)	NA [NA; NA]	5,24 [1,98; 13,83] p=0,0002	4,99 [1,91; 12,98] p=0,0010	6,00% [2,80%; 9,20%] p=0,0002	4,80 [1,83; 12,60] p=0,0014	0,6476
	<b>&gt; 10</b>	10/207 (4,8%)	NA [NA; NA]	1/196 (0,5%)	NA [NA; NA]	9,21 [1,18; 71,68] p=0,0097	8,48 [1,20; 60,11] p=0,0324	4,20% [1,10%; 7,30%] p=0,0075	8,15 [1,04; 63,78] p=0,0457	NA
<b>Baseline PSA-Wert über dem Median</b>	<b>Ja</b>	16/285 (5,6%)	NA [NA; NA]	2/241 (0,8%)	NA [NA; NA]	6,93 [1,56; 30,81] p=0,0036	6,52 [1,50; 28,33] p=0,0123	4,50% [1,70%; 7,40%] p=0,0019	5,88 [1,34; 25,85] p=0,0189	0,8188
	<b>Nein</b>	18/239 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/286 (1,4%)	NA [NA; NA]	5,74 [1,90; 17,35] p=0,0006	5,41 [1,82; 16,04] p=0,0024	6,10% [2,50%; 9,70%] p=0,0010	5,16 [1,74; 15,26] p=0,0031	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60% [-1,60%; 4,80%] p=0,3233	NA [NA; NA] NA	0,9901
	Nein	29/442 (6,6%)	NA [NA; NA]	5/442 (1,1%)	NA [NA; NA]	6,06 [2,33; 15,77] p<0,0001	5,75 [2,24; 14,76] p=0,0003	5,40% [2,90%; 7,90%] p<0,0001	5,64 [2,18; 14,59] p=0,0004	NA
Baseline ALP-Wert über dem Normalwert	Ja	12/177 (6,8%)	NA [NA; NA]	3/180 (1,7%)	NA [NA; NA]	4,24 [1,17; 15,38] p=0,0192	4,03 [1,13; 14,33] p=0,0313	5,00% [0,90%; 9,10%] p=0,0175	3,75 [1,06; 13,30] p=0,0408	0,4753
	Nein	22/345 (6,4%)	NA [NA; NA]	3/345 (0,9%)	NA [NA; NA]	7,65 [2,28; 25,61] p=0,0001	7,23 [2,20; 23,78] p=0,0011	5,50% [2,70%; 8,30%] p<0,0001	6,94 [2,08; 23,21] p=0,0017	NA
Gleason Score bei Diagnose	≤ 7	17/174 (9,8%)	NA [NA; NA]	2/169 (1,2%)	NA [NA; NA]	8,85 [2,00; 39,20] p=0,0007	8,09 [1,87; 34,99] p=0,0051	8,40% [3,70%; 13,00%] p=0,0005	7,73 [1,78; 33,57] p=0,0064	0,4887
	> 7	17/350 (4,9%)	NA [NA; NA]	4/358 (1,1%)	NA [NA; NA]	4,46 [1,49; 13,37] p=0,0037	4,31 [1,46; 12,73] p=0,0082	3,70% [1,20%; 6,20%] p=0,0036	4,01 [1,35; 11,93] p=0,0126	NA
Docetaxel Vorbehandlung	Ja	4/58 (6,9%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [0,30%; 13,50%] p=0,0398	NA [NA; NA] NA	0,9894
	Nein	30/466 (6,4%)	NA [NA; NA]	6/472 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,14 [2,11; 12,49] p<0,0001	4,88 [2,04; 11,63] p=0,0004	5,00% [2,50%; 7,40%] p<0,0001	4,67 [1,94; 11,26] p=0,0006	NA
mHSPC	Low Volume	13/199 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/192 (1,6%)	NA [NA; NA]	4,47 [1,25; 16,02] p=0,0151	4,25 [1,19; 15,18] p=0,0261	4,90% [1,10%; 8,80%] p=0,0120	3,89 [1,10; 13,68] p=0,0344	0,5115

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>High Volume</b>	21/325 (6,5%)	NA [NA; NA]	3/335 (0,9%)	NA [NA; NA]	7,69 [2,31; 25,59] p<0,0001	7,28 [2,24; 23,58] p=0,0009	5,70% [2,80%; 8,60%] p=0,0001	7,21 [2,15; 24,20] p=0,0014	NA
<b>Lokalisierte Therapie</b>	<b>Ja</b>	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,90% [1,80%; 20,00%] p=0,0192	NA [NA; NA] NA	0,9857
	<b>Nein</b>	29/477 (6,1%)	NA [NA; NA]	6/489 (1,2%)	NA [NA; NA]	5,17 [2,13; 12,55] p<0,0001	4,90 [2,05; 11,68] p=0,0003	4,80% [2,50%; 7,20%] p<0,0001	4,59 [1,91; 11,08] p=0,0007	NA

Tabelle 4-281 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hypothyreose Schwerwiegende UE

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<b>Gesamt</b>	<b>Gesamt</b>	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Alter</b>	<b>&lt; 65</b>	0/148 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>65- &lt; 75</b>	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	≥ 75	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Ethnie	Wei	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Schwarz	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Asiatischer Herkunft	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Andere Ethnie	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Region	Europa/ Nordamerika	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Rest der Welt	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline ECOG Performance Status	0	0/327 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	1	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/468 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/455 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/236 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	0/317 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/331 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	> 10	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	0/285 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/241 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/239 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Nein</b>	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	> 7	0/350 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/358 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/466 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/472 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	0/199 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>High Volume</b>	0/325 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Lokalisierte Therapie	Ja	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/477 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/489 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Tabelle 4-282 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hypothyreose UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Gesamt	Gesamt	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Alter	< 65	0/148 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	65- < 75	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	≥ 75	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Ethnie	Wei	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Schwarz	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Asiatischer Herkunft	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Andere Ethnie	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Region	Europa/ Nordamerika	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Rest der Welt	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline ECOG Performance Status	0	0/327 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	1	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/468 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/455 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/236 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	0/317 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/331 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	> 10	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	0/285 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/241 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/239 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Nein</b>	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	> 7	0/350 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/358 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/466 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/472 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	0/199 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>High Volume</b>	0/325 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Lokalisierte Therapie	Ja	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/477 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/489 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Tabelle 4-283 (Anhang): Verträglichkeit – Detailtabelle der Subgruppen des Endpunktes UE von speziellem Interesse Hypothyreose Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Gesamt	Gesamt	0/524 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/527 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Alter	< 65	0/148 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/182 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	65- < 75	0/243 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/232 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	≥ 75	0/133 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Ethnie	Wei	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/365 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Schwarz	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Asiatischer Herkunft	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/110 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Andere Ethnie	0/42 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Region	Europa/ Nordamerika	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/173 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Rest der Welt	0/351 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/354 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline ECOG Performance Status	0	0/327 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/348 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	1	0/197 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/178 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung	Ja	0/56 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/72 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/468 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/455 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Knochenmetastasen zur Baseline	Ja	0/288 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/269 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/236 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/258 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Anzahl an Knochenläsionen	≤ 10	0/317 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/331 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	> 10	0/207 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/196 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline PSA-Wert über dem Median	Ja	0/285 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/241 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/239 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/286 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
Baseline LDH-Wert über dem Normalwert	Ja	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
	<b>Nein</b>	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/442 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Baseline ALP-Wert über dem Normalwert</b>	<b>Ja</b>	0/177 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/180 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/345 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Gleason Score bei Diagnose</b>	≤ 7	0/174 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/169 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	> 7	0/350 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/358 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>Docetaxel Vorbehandlung</b>	<b>Ja</b>	0/58 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>Nein</b>	0/466 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/472 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
<b>mHSPC</b>	<b>Low Volume</b>	0/199 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/192 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	<b>High Volume</b>	0/325 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/335 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Apalutamid + ADT		Placebo + ADT						
Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Lokalisierte Therapie	Ja	0/47 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/38 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	
	Nein	0/477 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/489 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	



## Kaplan-Meier-Kurven

Im Folgenden werden für die TITAN Studie die Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt. Alle anderen Kaplan-Meier-Kurven der TITAN Studie sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

### TITAN Studie

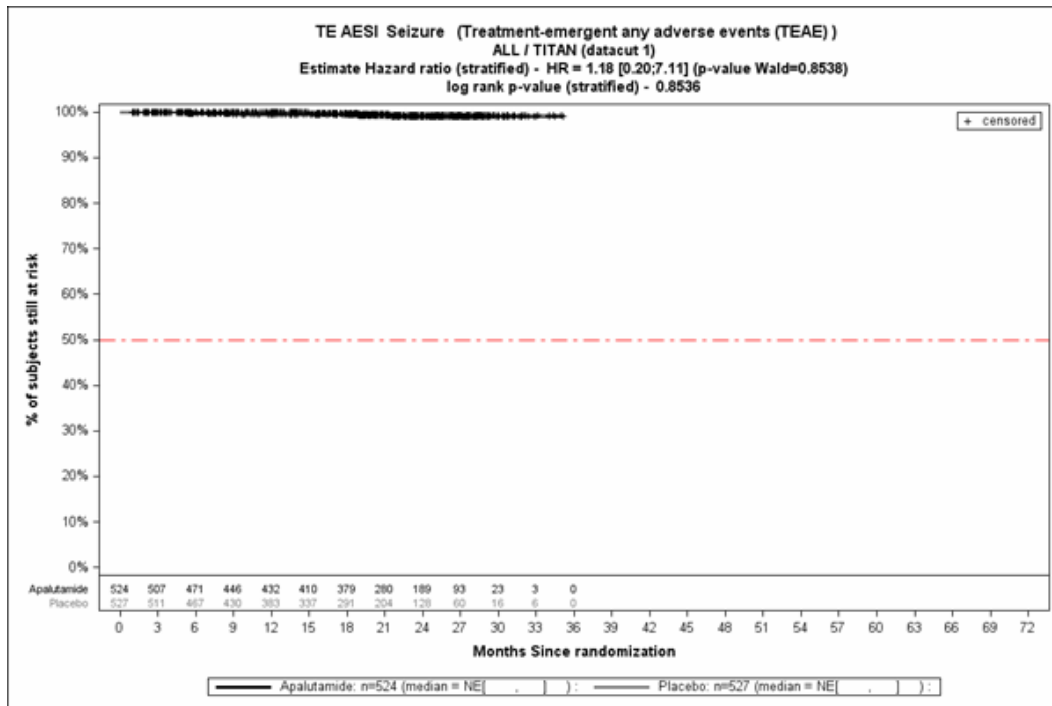


Abbildung 286 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des *unerwünschten Ereignisses* von *speziellem Interesse Krampfanfall* – *Jegliche unerwünschten Ereignisse* aus TITAN

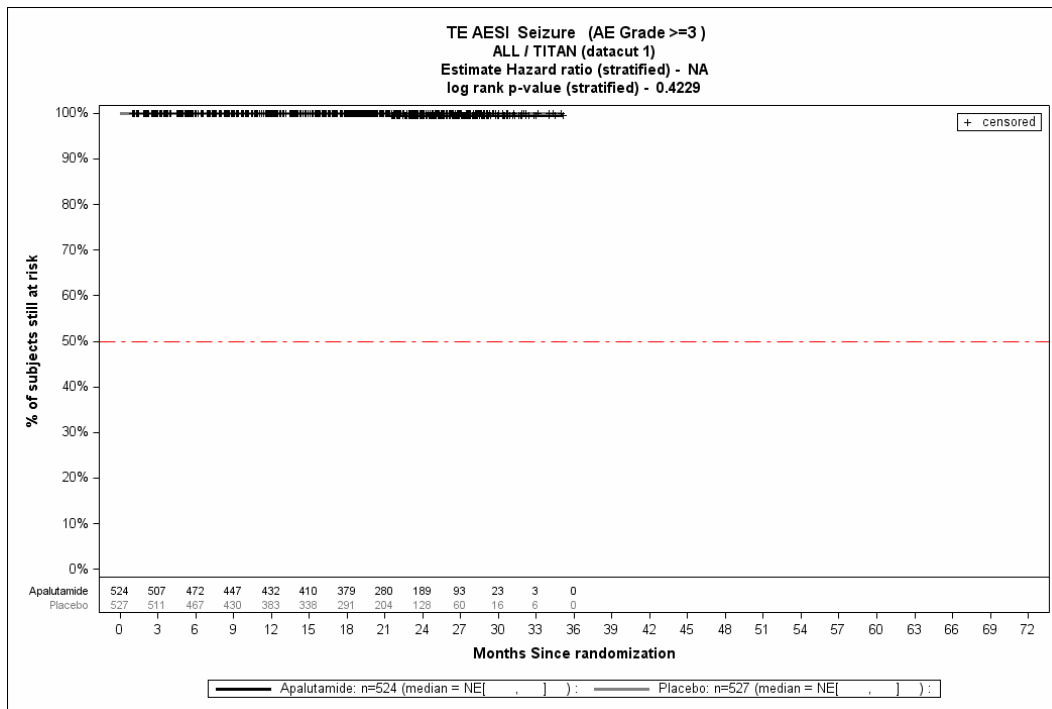


Abbildung 287 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Krampfanfall – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE  $\geq 3$ ) aus TITAN

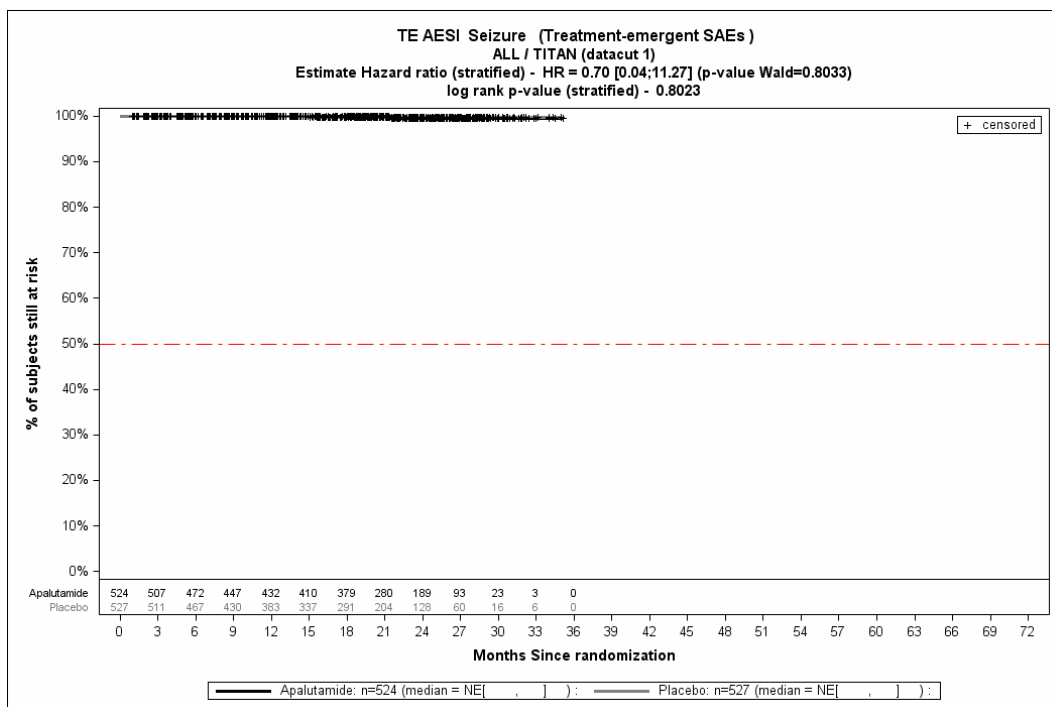


Abbildung 288 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Krampfanfall – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus TITAN

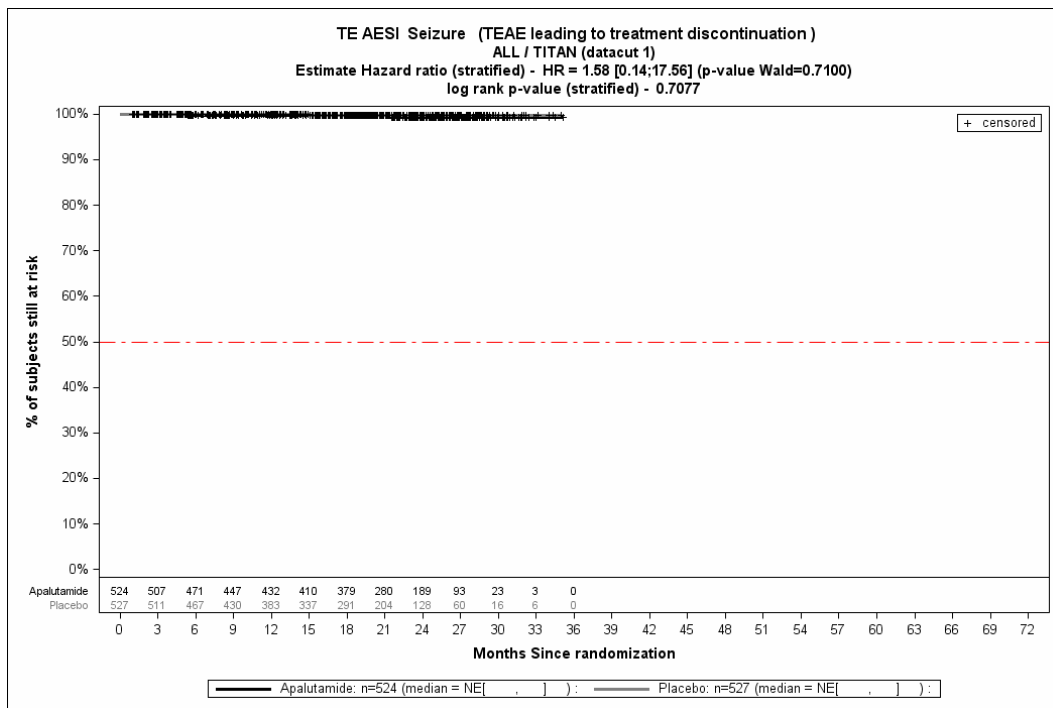


Abbildung 289 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des *unerwünschten Ereignisses* von *speziellem Interesse* Krampfanfall – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* aus TITAN

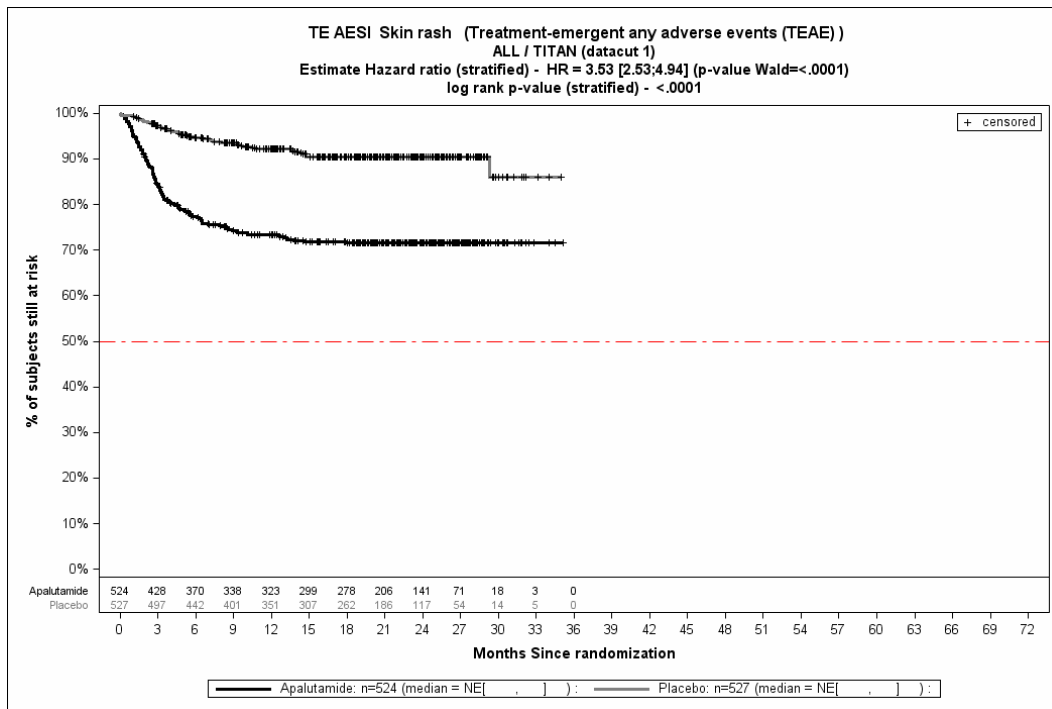


Abbildung 290 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hautausschlag – Jegliche unerwünschte Ereignisse aus TITAN

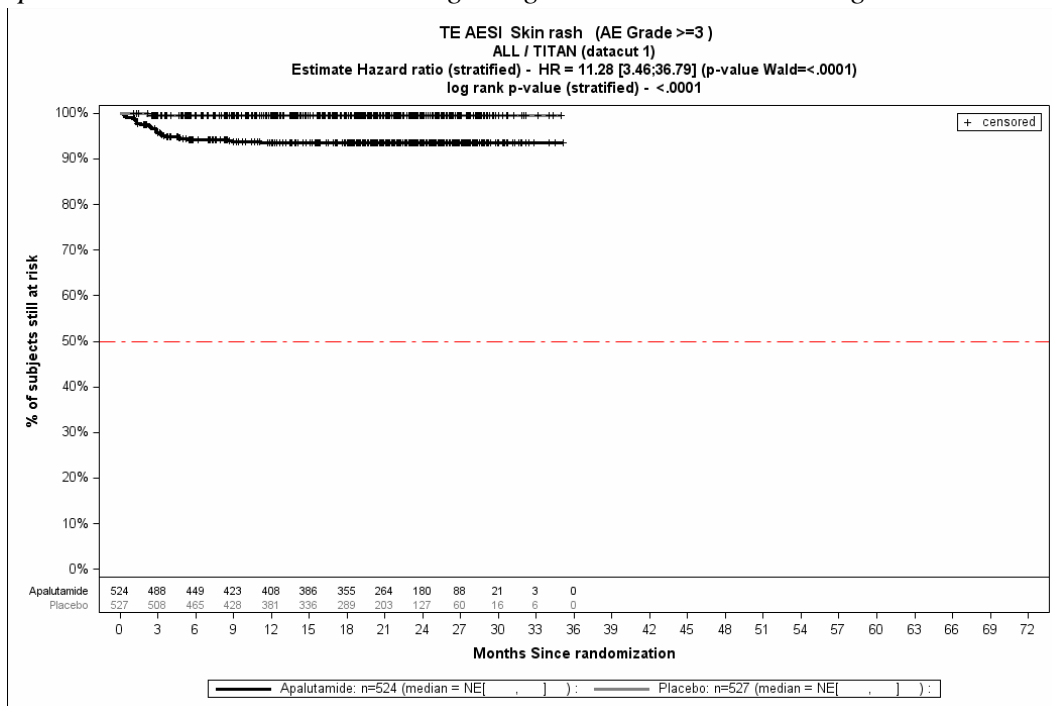


Abbildung 291 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hautausschlag – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3) aus TITAN

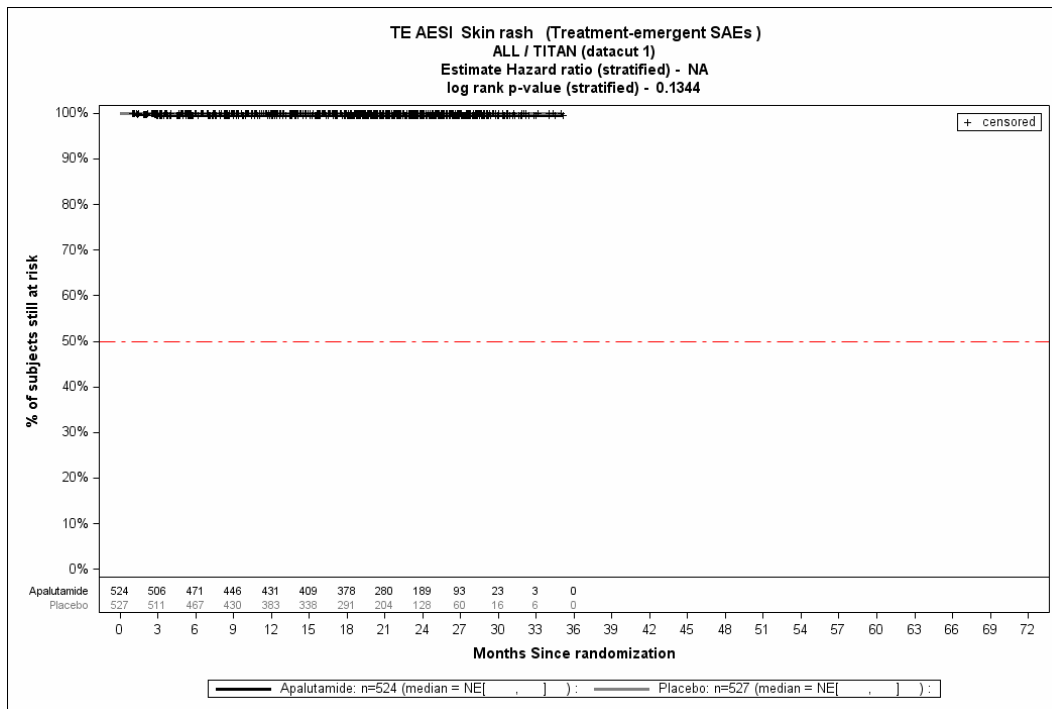


Abbildung 292 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hautausschlag – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus TITAN

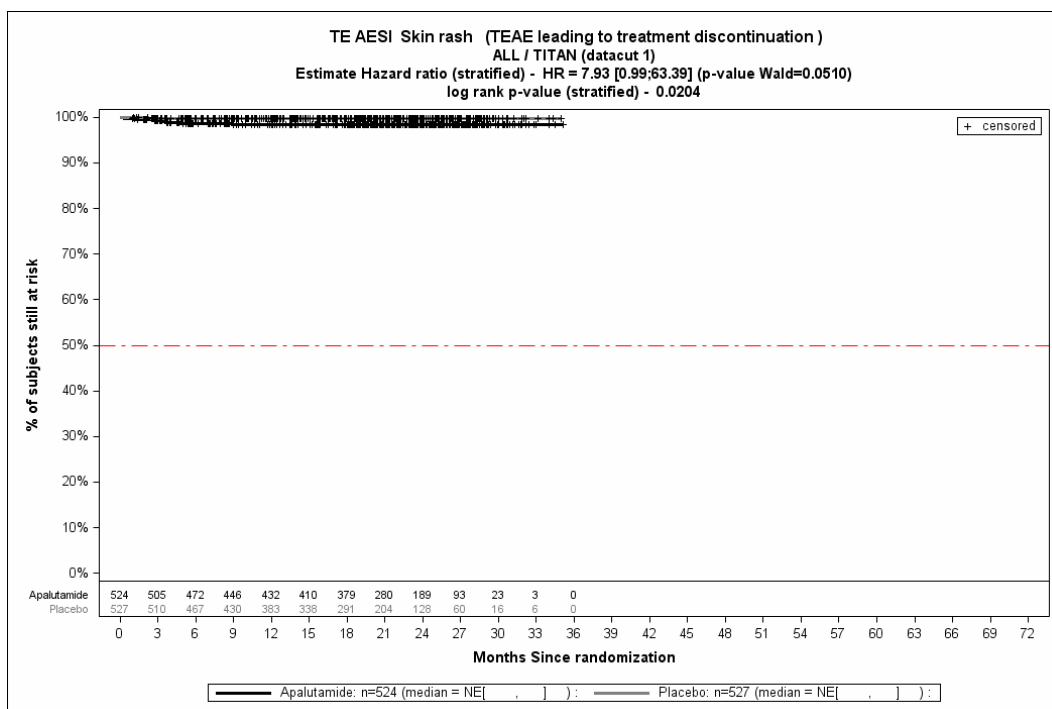


Abbildung 293 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hautausschlag – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus TITAN

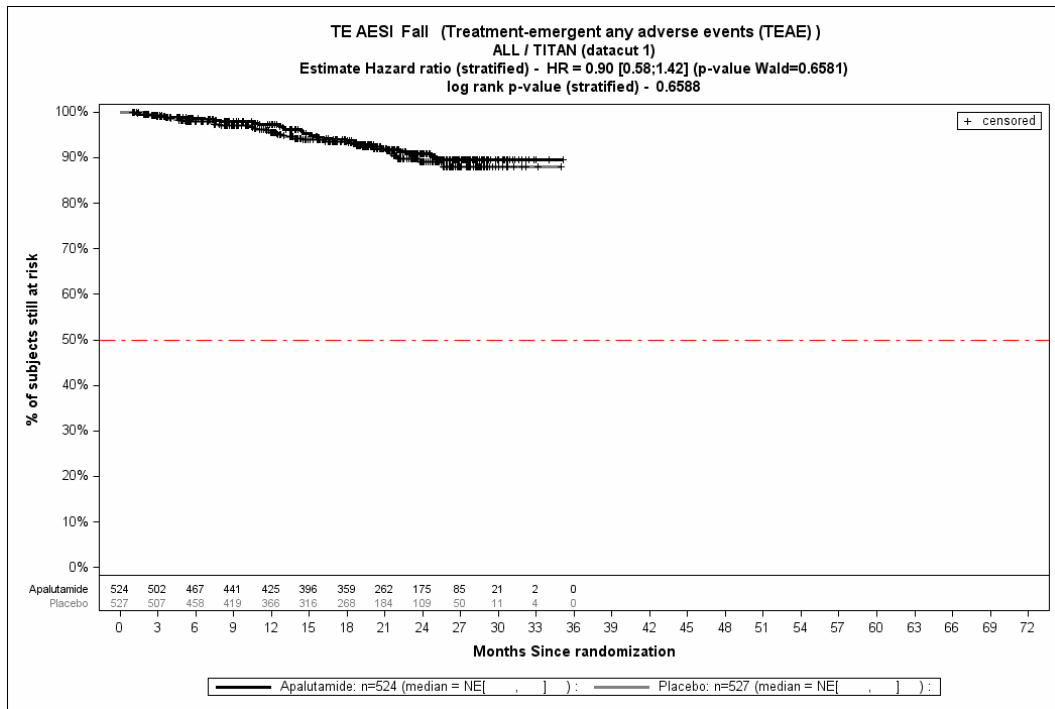


Abbildung 294 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Stürze – Jegliche unerwünschte Ereignisse aus TITAN

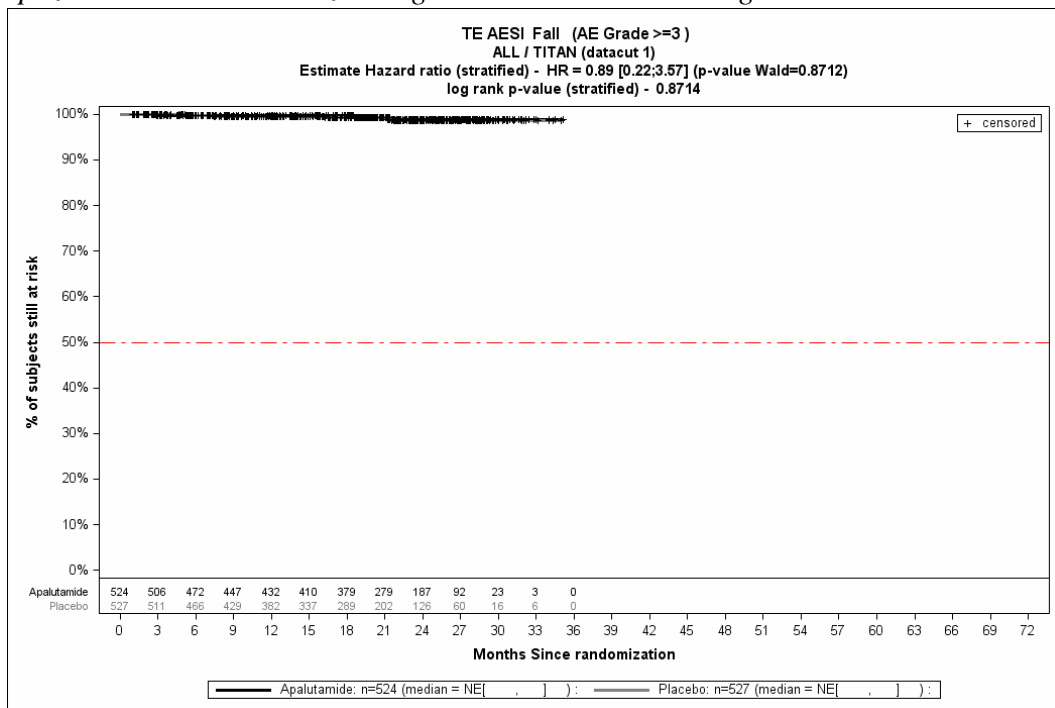


Abbildung 295 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Stürze – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3) aus TITAN

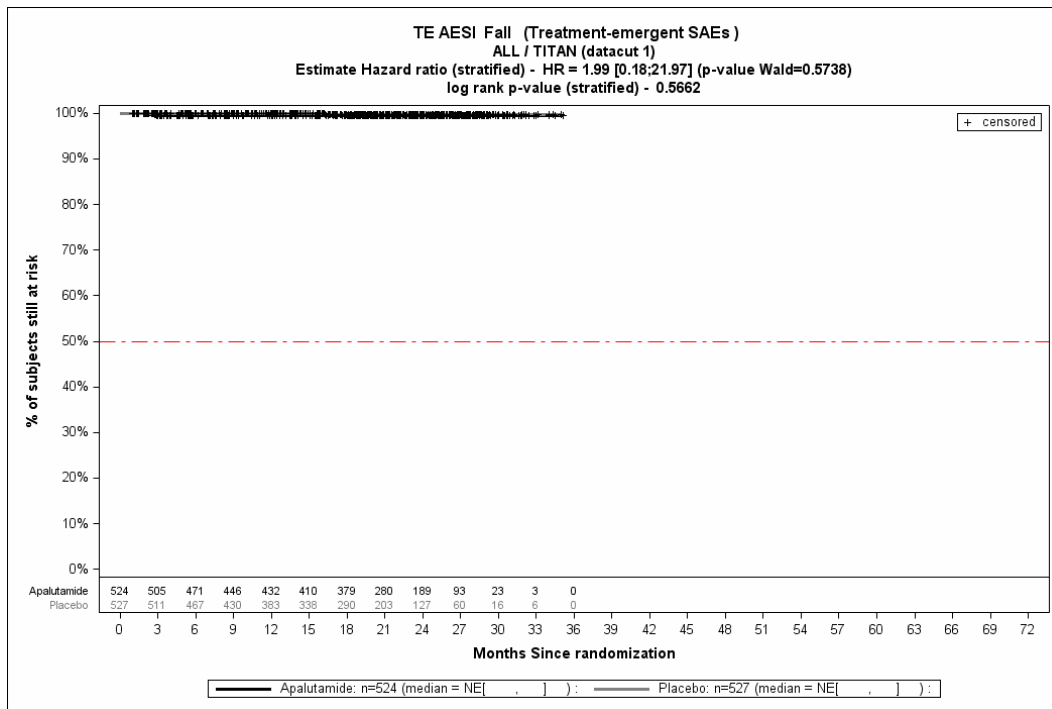


Abbildung 296 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Stürze – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus TITAN

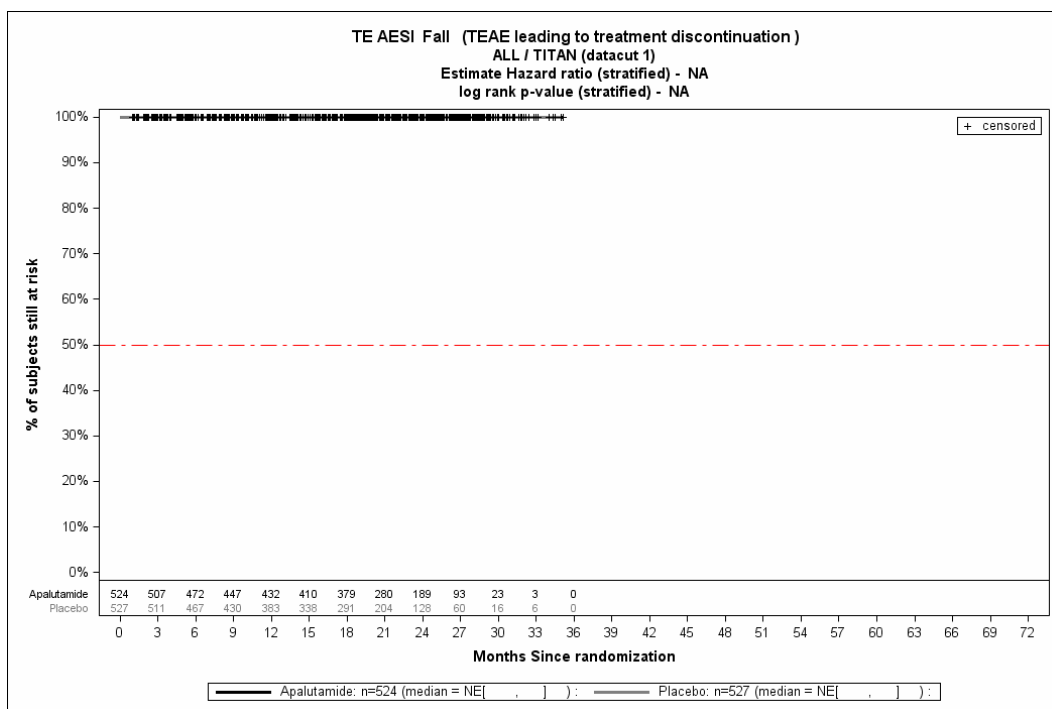


Abbildung 297 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Stürze – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus TITAN

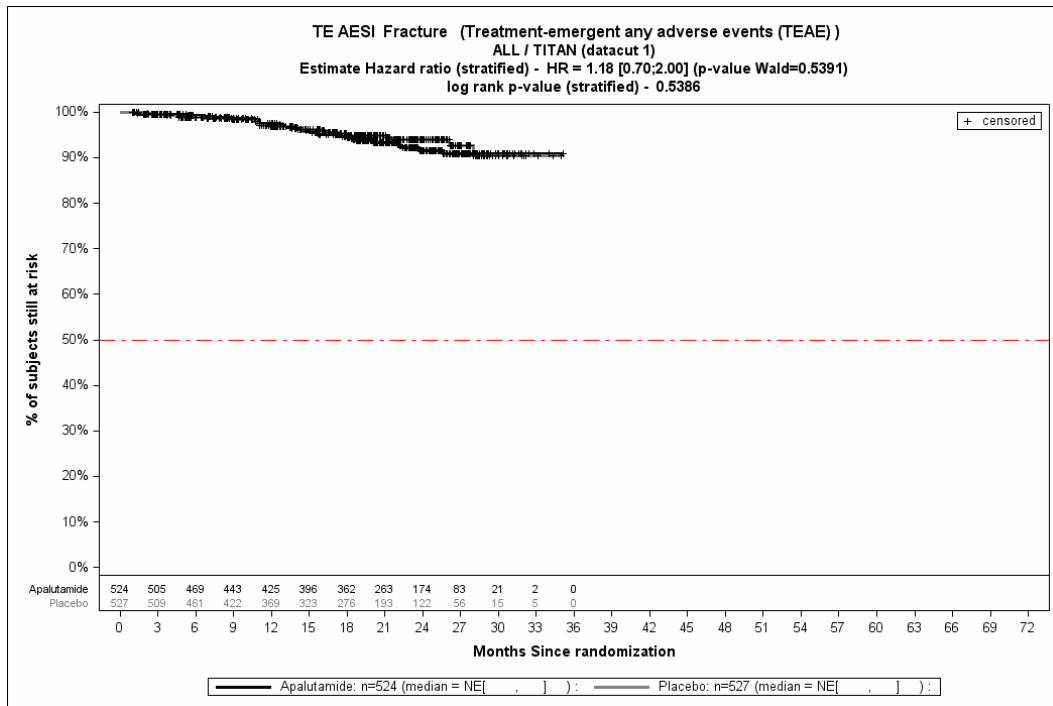


Abbildung 298 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Frakturen – Jegliche unerwünschte Ereignisse aus TITAN

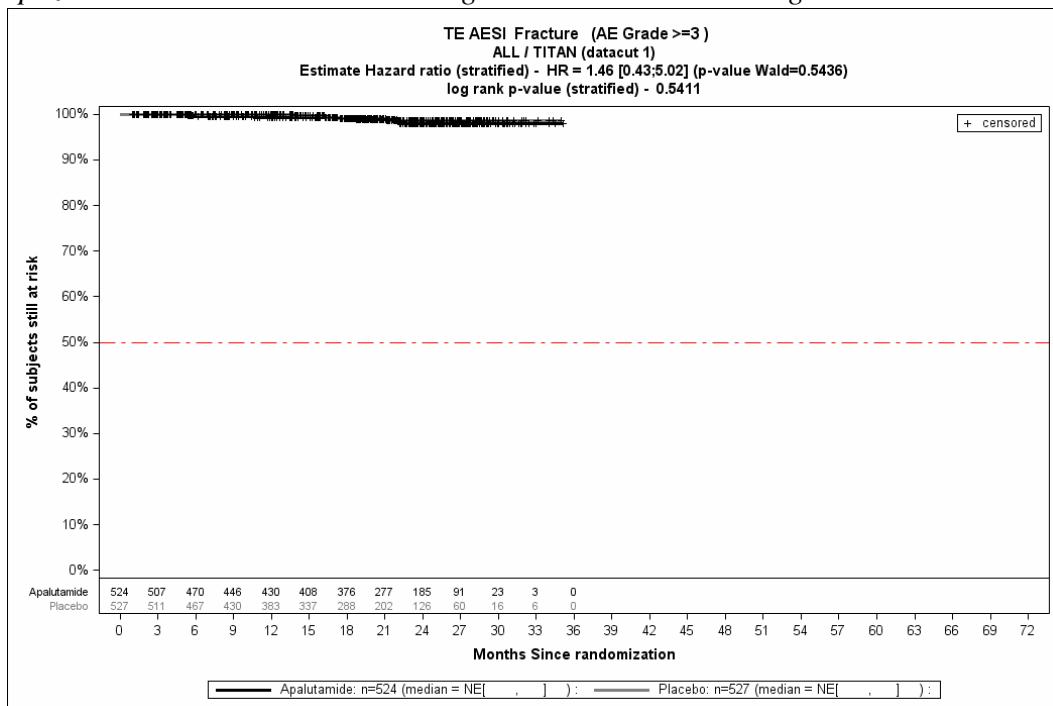


Abbildung 299 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Frakturen – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3) aus TITAN



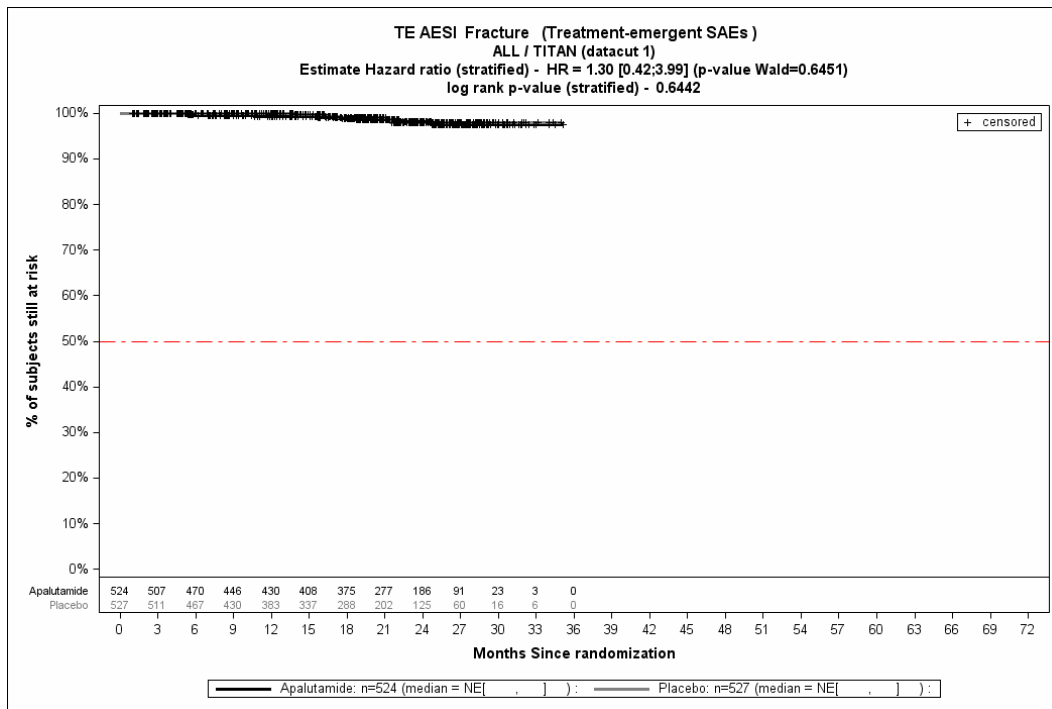


Abbildung 300 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Frakturen – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus TITAN

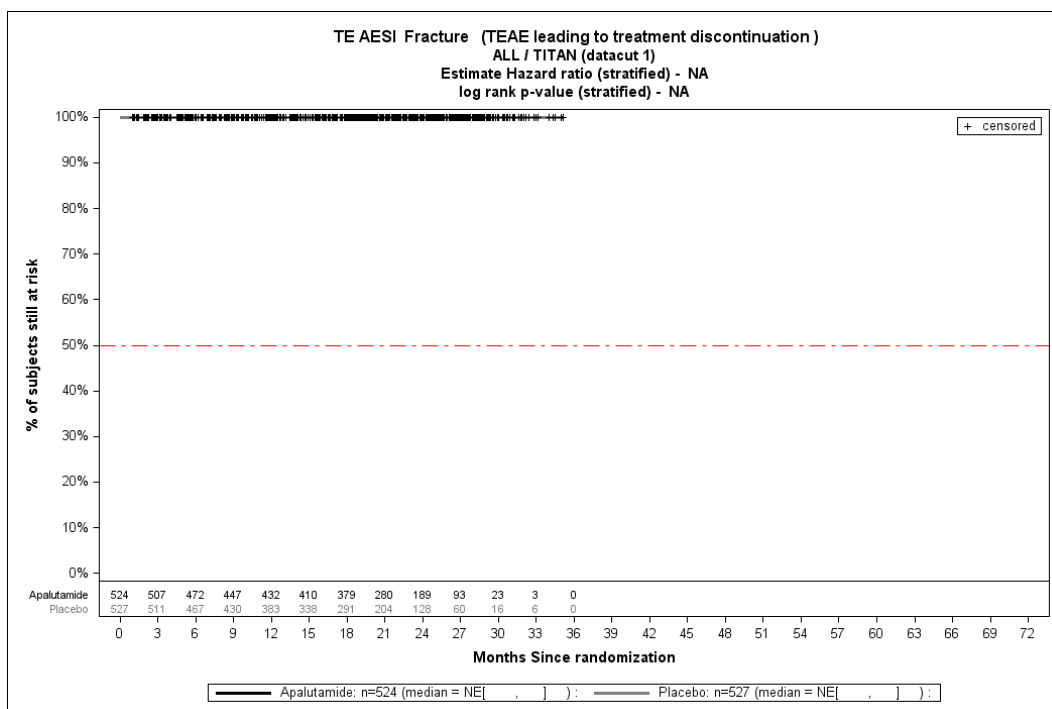


Abbildung 301 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Frakturen – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus TITAN

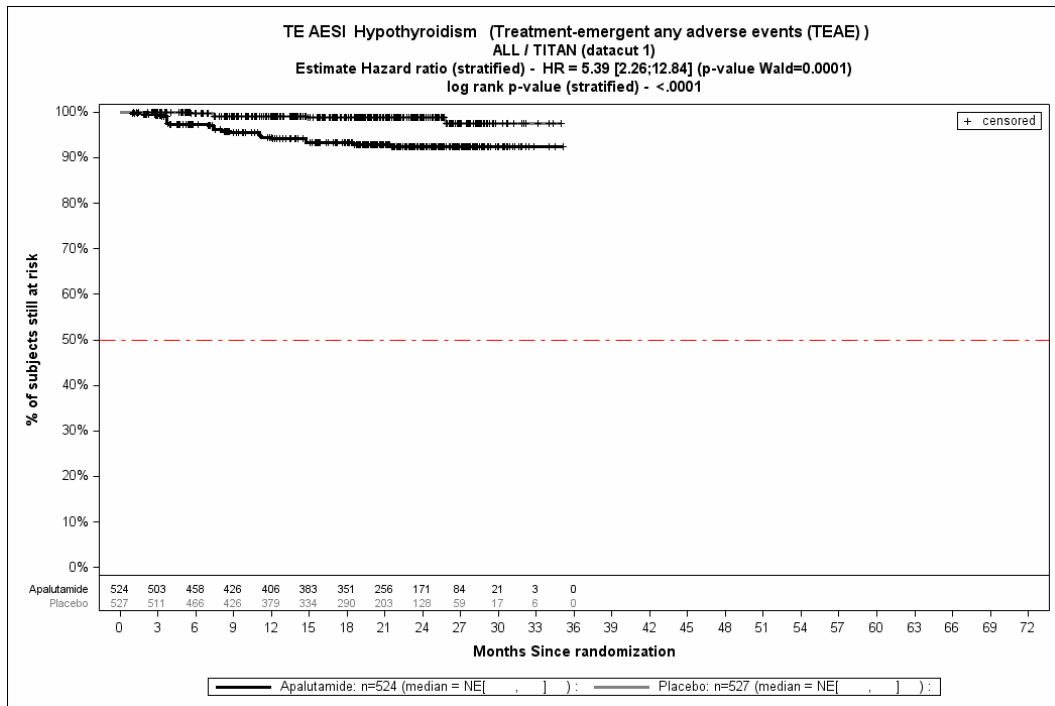


Abbildung 302 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hypothyreose – Jegliche unerwünschte Ereignisse aus TITAN

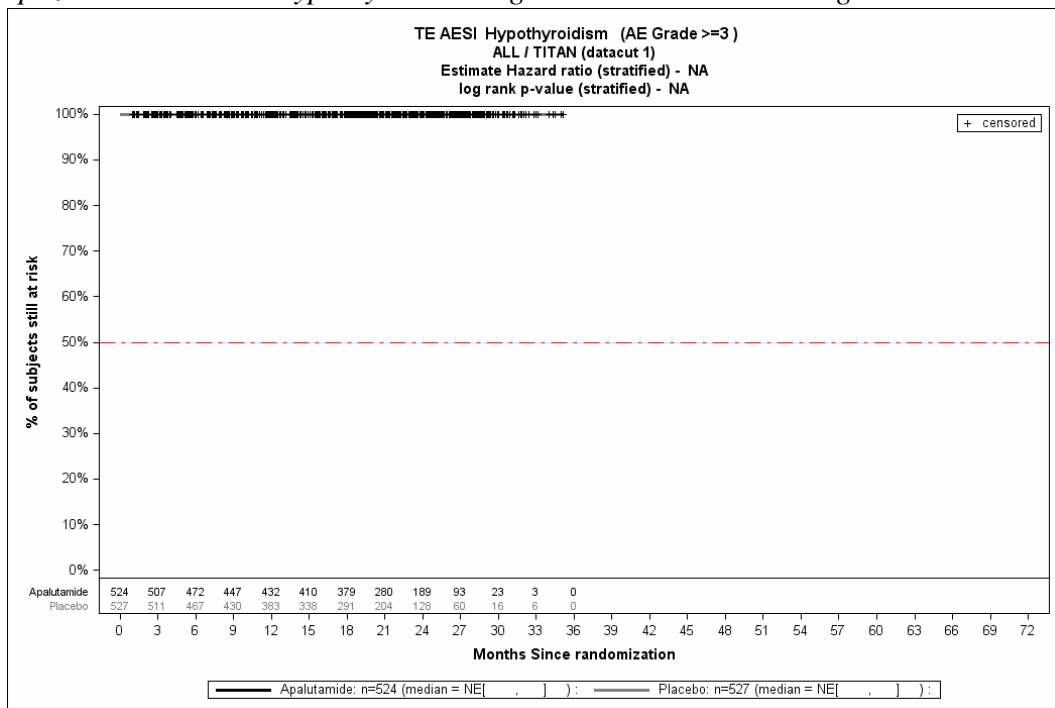


Abbildung 303 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse Hypothyreose – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3) aus TITAN

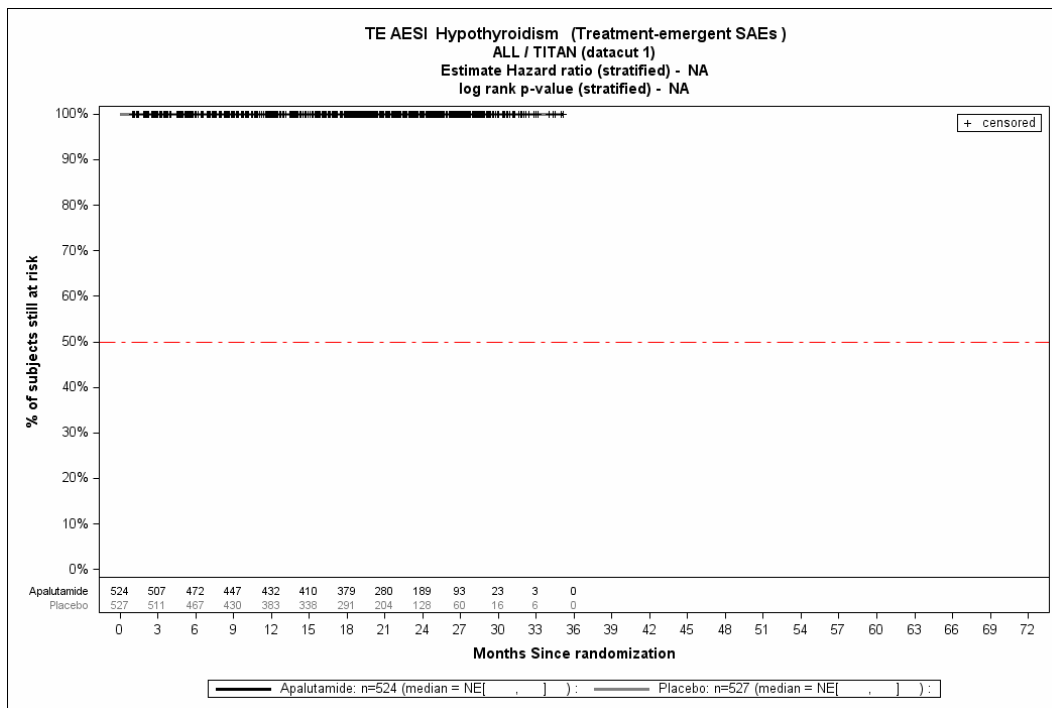


Abbildung 304 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des *unerwünschten Ereignisses* von *speziellem Interesse Hypothyreose – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aus TITAN

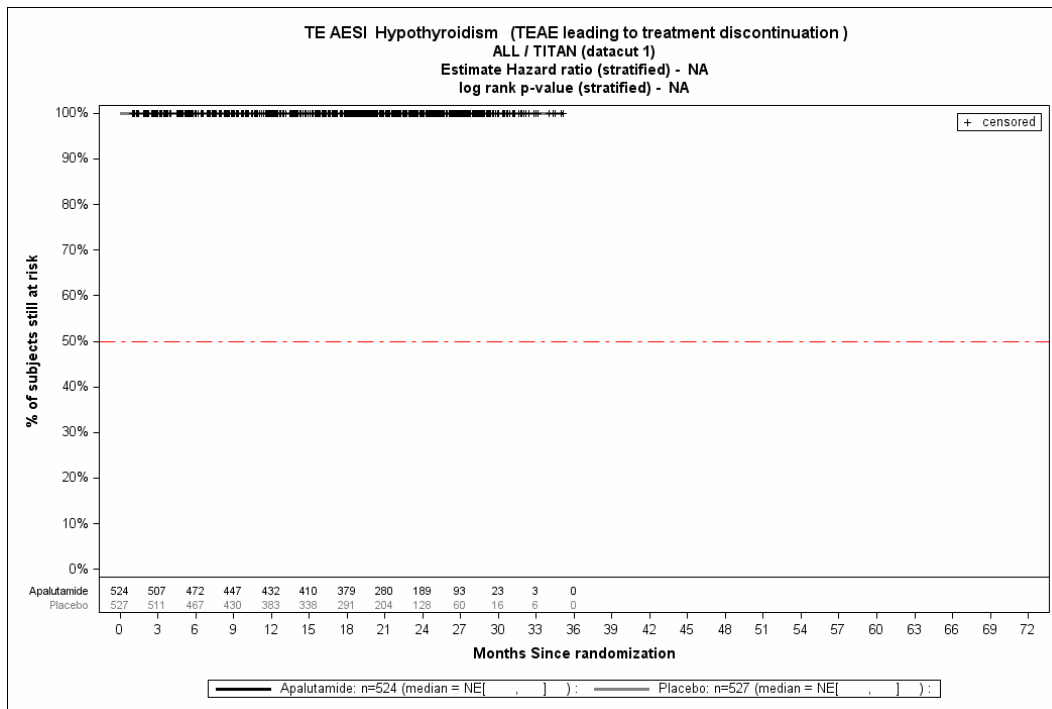


Abbildung 305 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des *unerwünschten Ereignisses* von *speziellem Interesse Hypothyreose – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* aus TITAN

**STAMPEDE - Arm A versus Arm C**

Gesamtüberleben

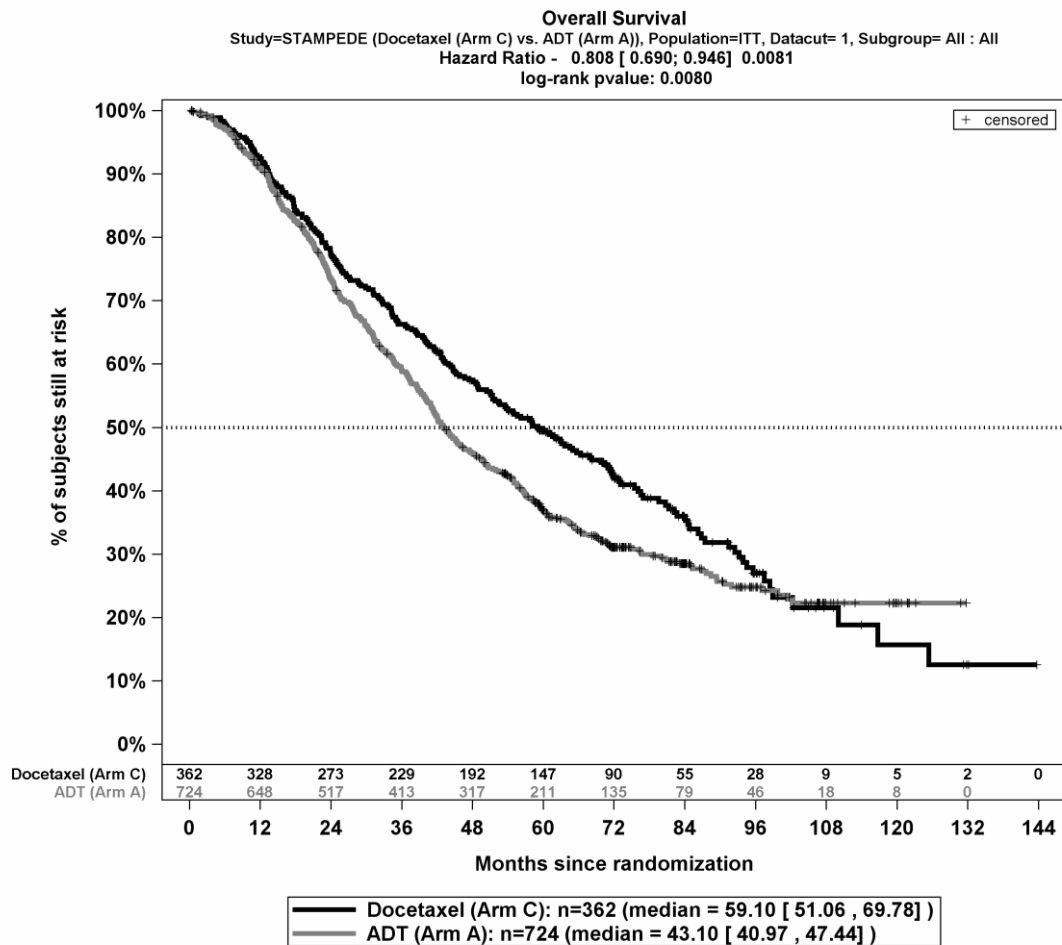


Abbildung 306 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des *Gesamtüberlebens* aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C

Progressionsfreies Überleben

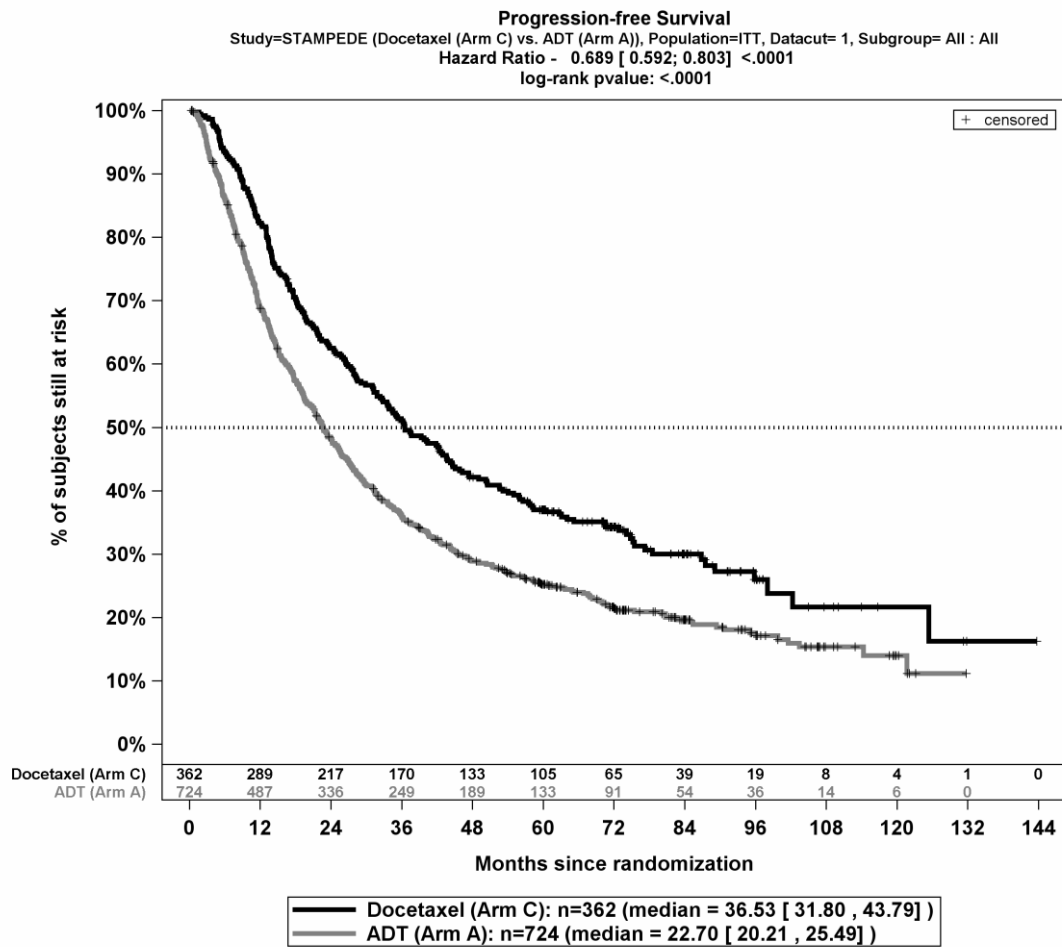


Abbildung 307 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve des *Progressionsfreien Überlebens* aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C

Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis

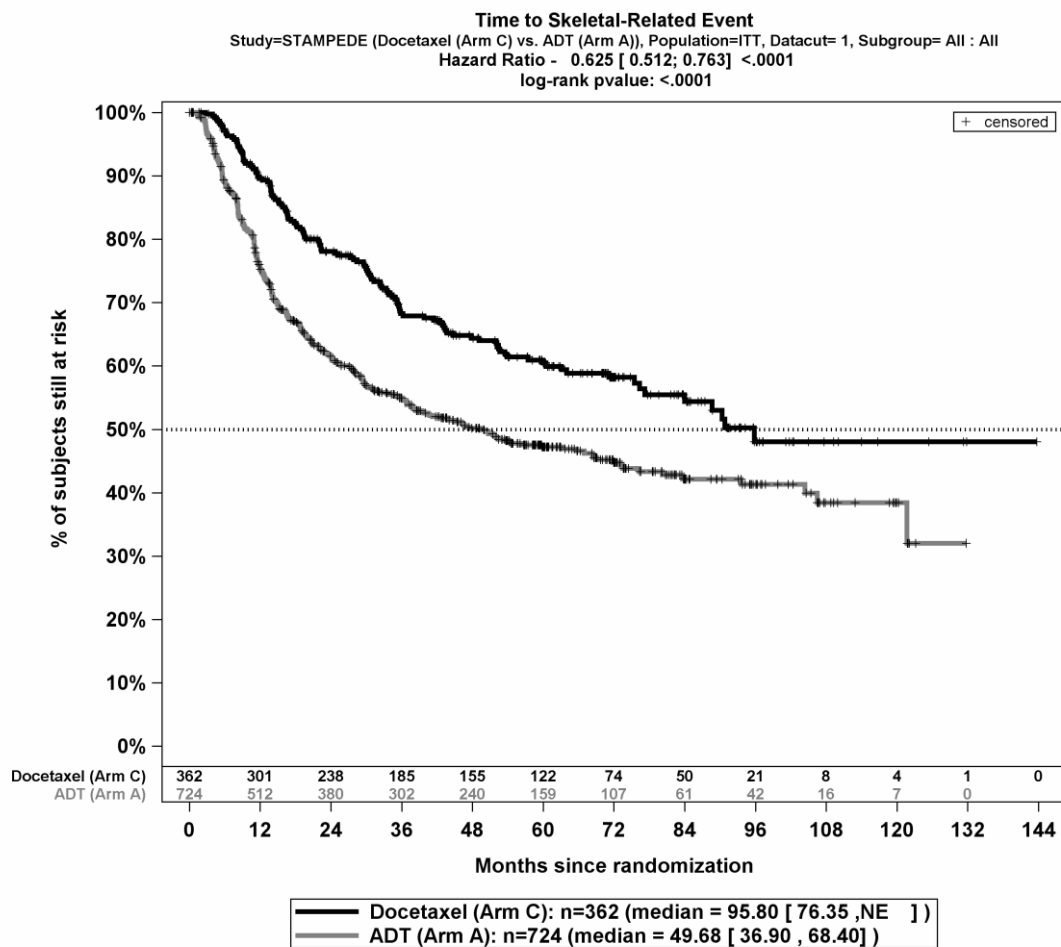


Abbildung 308 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C

Verträglichkeit

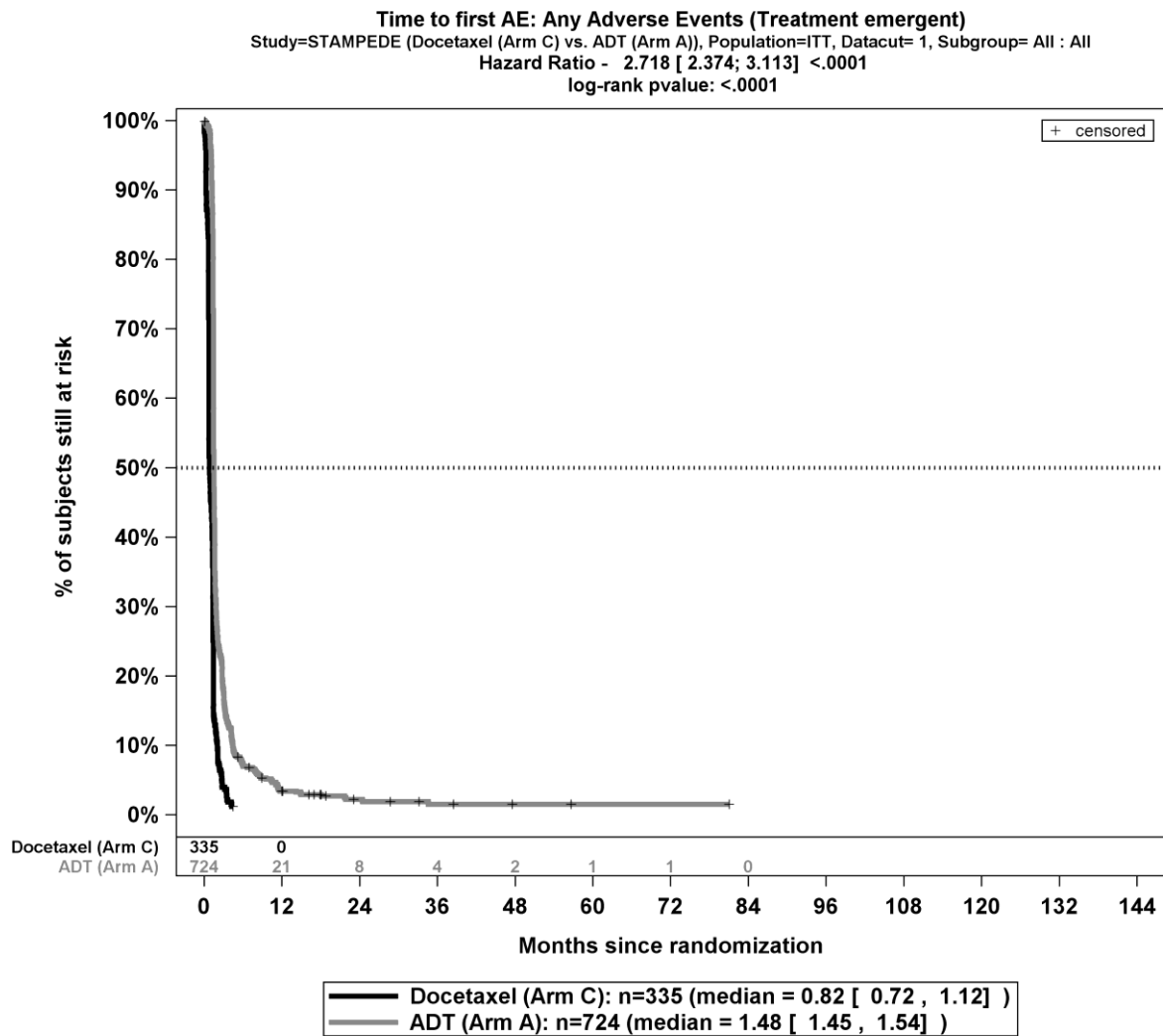


Abbildung 309 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der *jedlichen unerwünschten Ereignisse* aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C



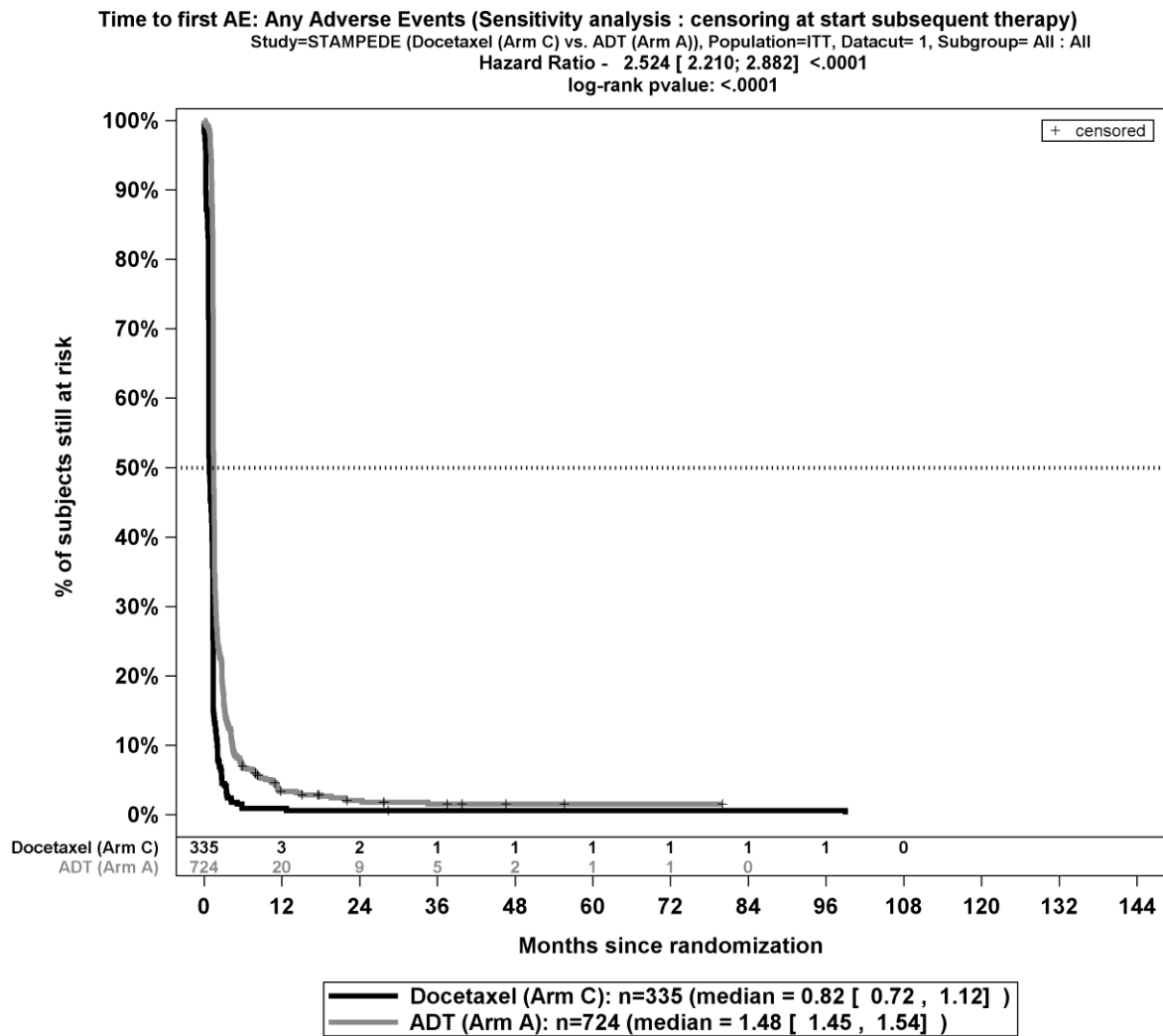


Abbildung 310 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der *jedlichen unerwünschten Ereignisse* aus STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse - Arm A versus Arm C

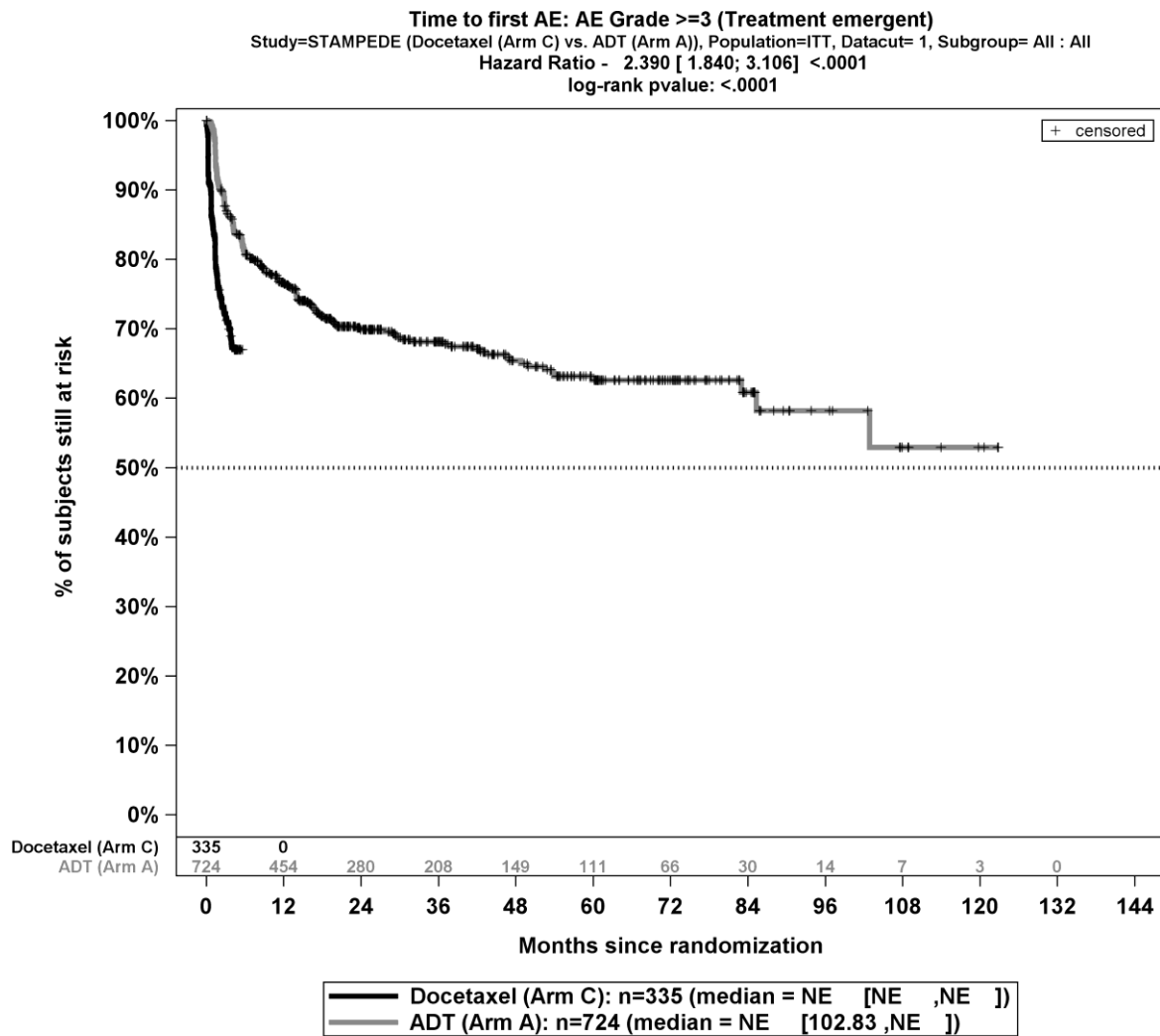


Abbildung 311 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der *schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C

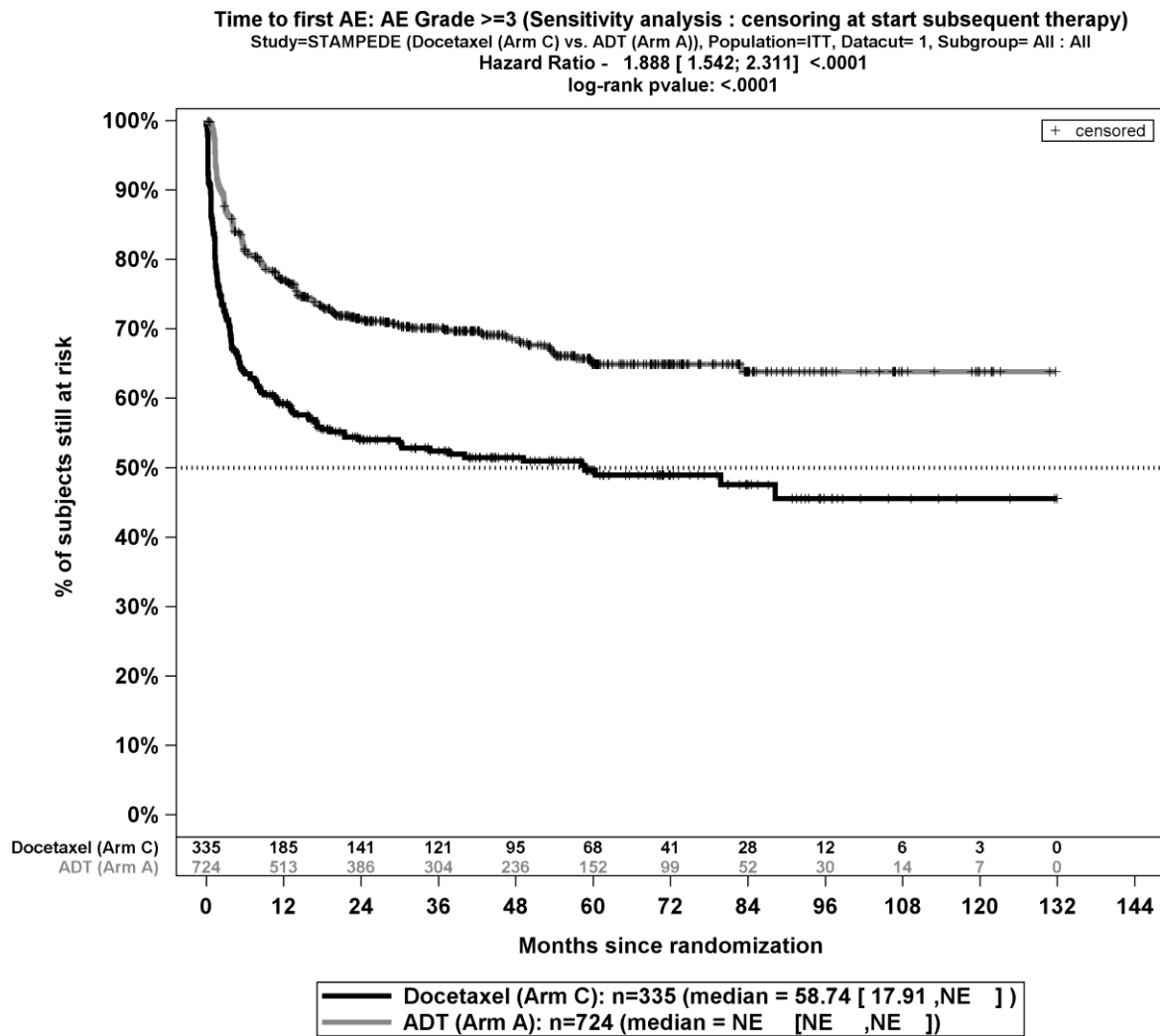


Abbildung 312 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der *schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse - Arm A versus Arm C

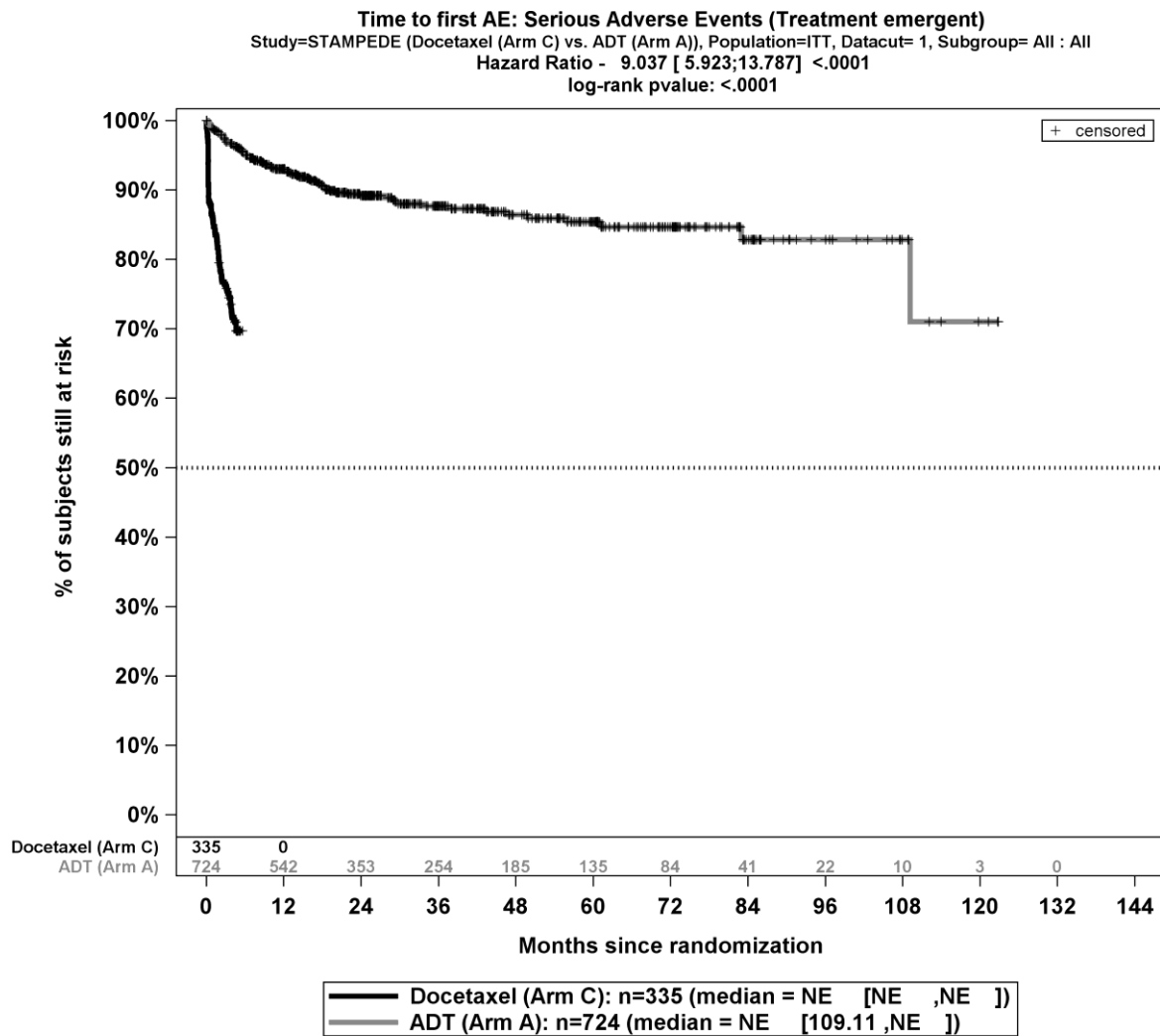


Abbildung 313 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* aus STAMPEDE - Arm A versus Arm C

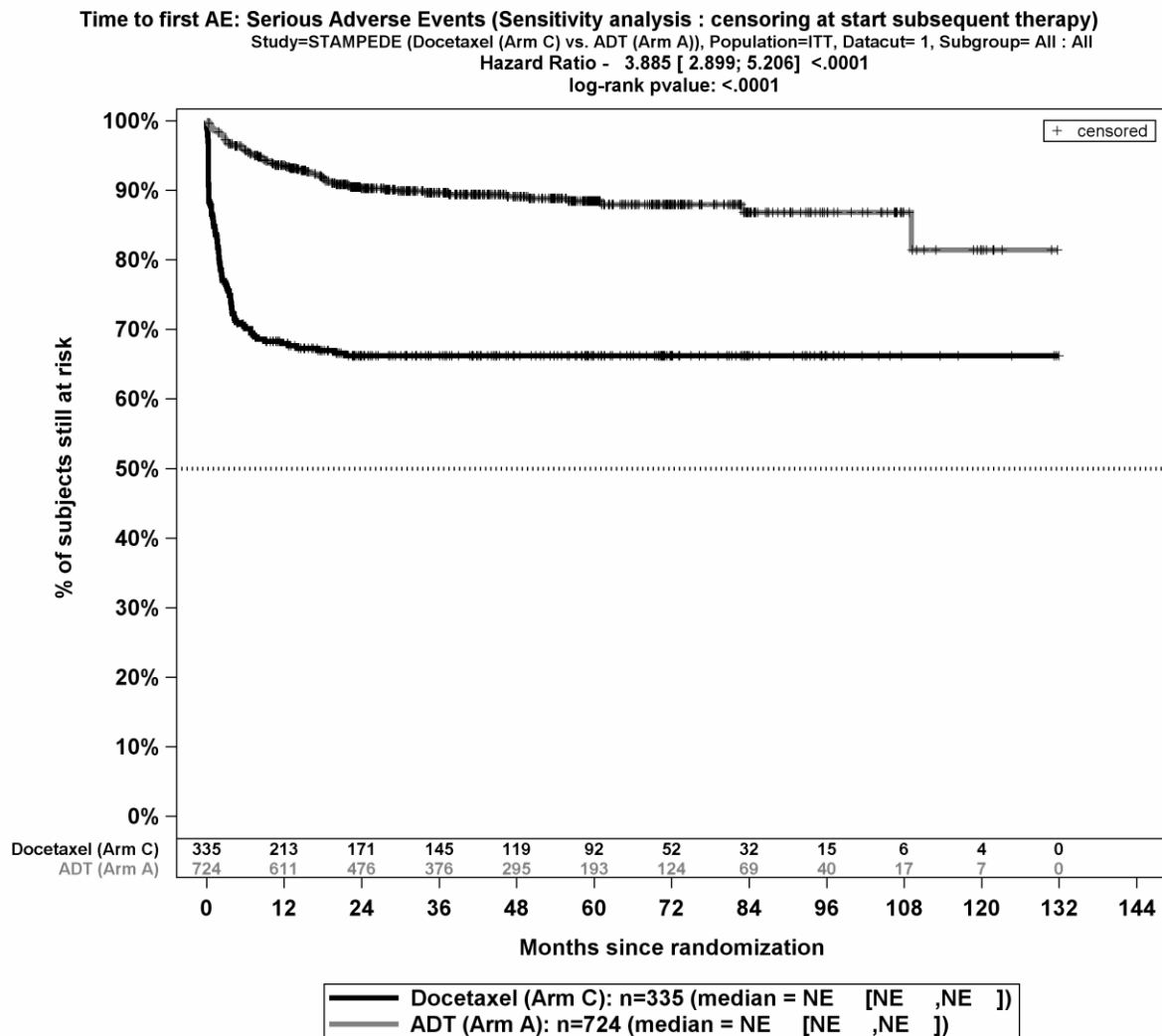


Abbildung 314 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* aus STAMPEDE - Sensitivitätsanalyse - Arm A versus Arm C

**Meta-Analysen – Forest Plots STAMPEDE, CHAARTED und GETUG**

Gesamtüberleben

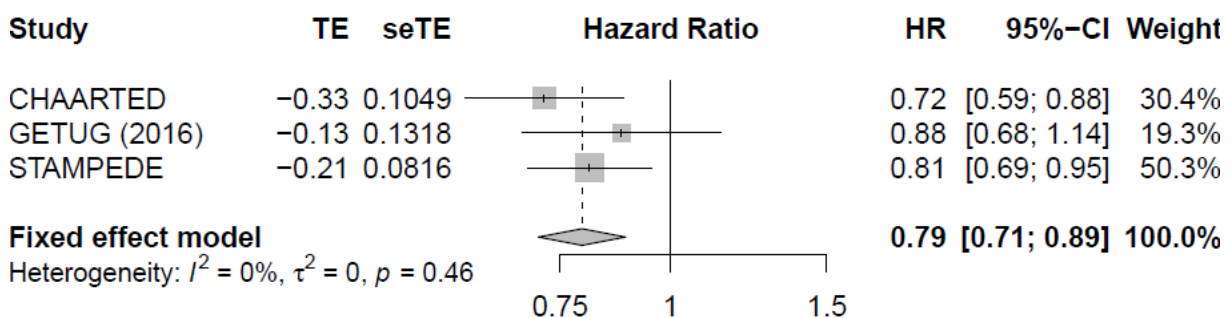
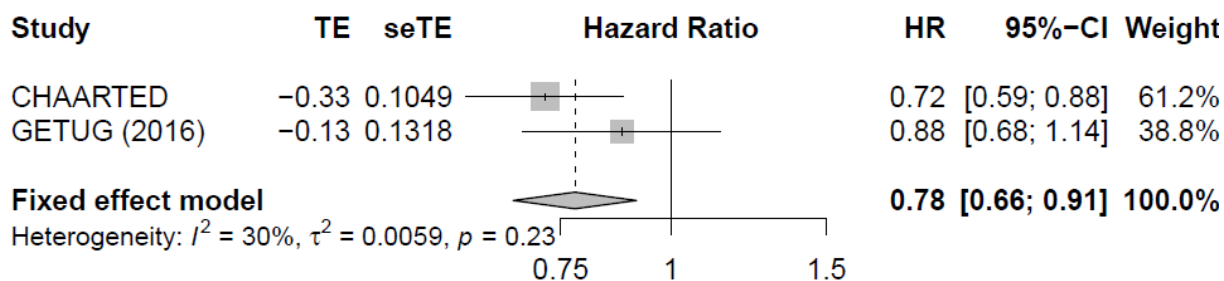
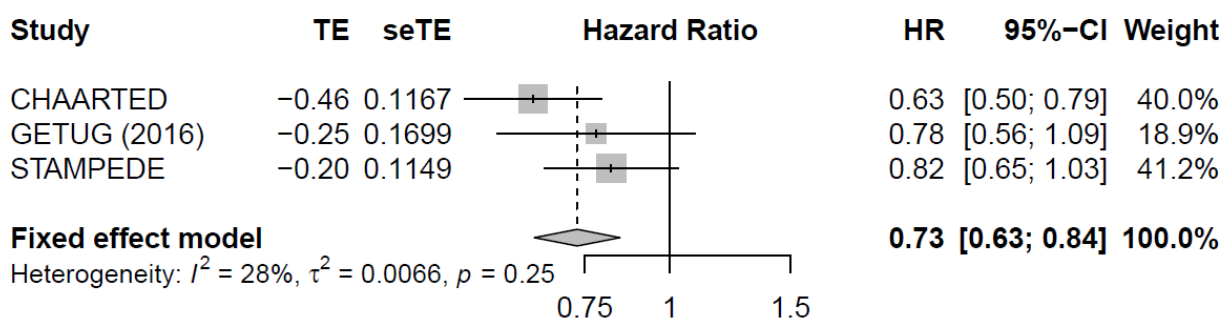
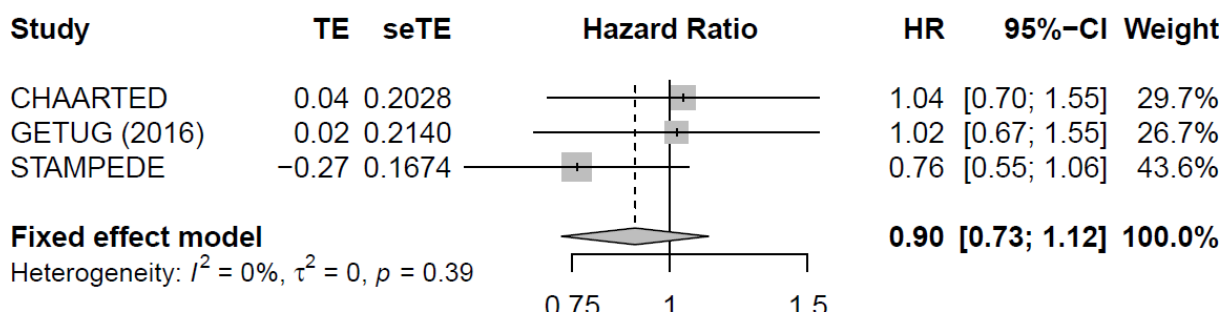
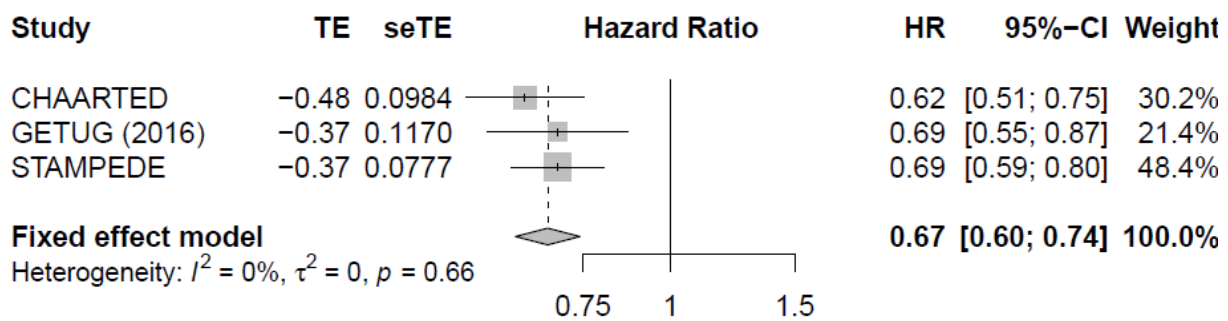
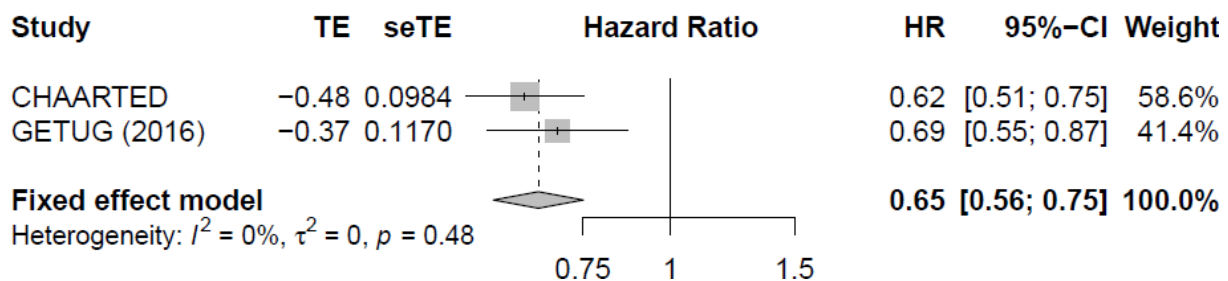
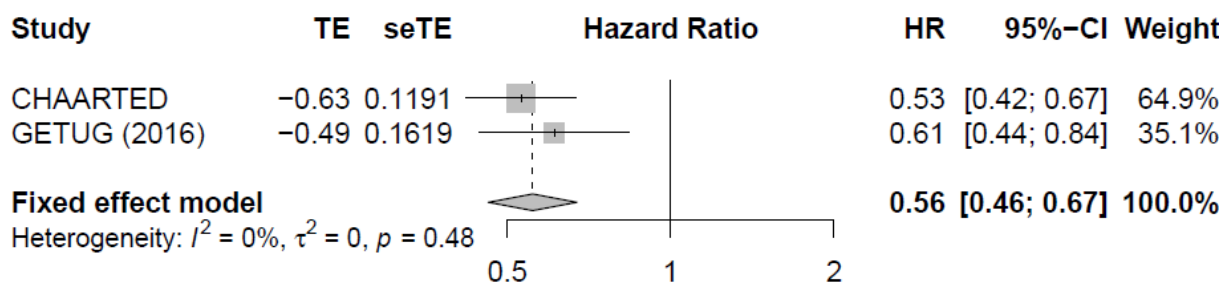


Abbildung 315 (Anhang): Forest Plot für *Gesamtüberleben* aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUGAbbildung 316 (Anhang): Forest Plot für *Gesamtüberleben* aus CHAARTED und GETUGAbbildung 317 (Anhang): Forest Plot für die Population *High-Volume Disease* des *Gesamtüberlebens* aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUGAbbildung 318 (Anhang): Forest Plot für die Population *Low-Volume Disease* des *Gesamtüberlebens* aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG

Progressionfreies Überleben

Abbildung 319: Forest Plot für *Progressionsfreies Überleben* aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUGAbbildung 320: Forest Plot für *Progressionsfreies Überleben* aus CHAARTED und GETUGAbbildung 321 (Anhang): Forest Plot für die Population *High-Volume Disease* des *Progressionsfreien Überlebens* aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG

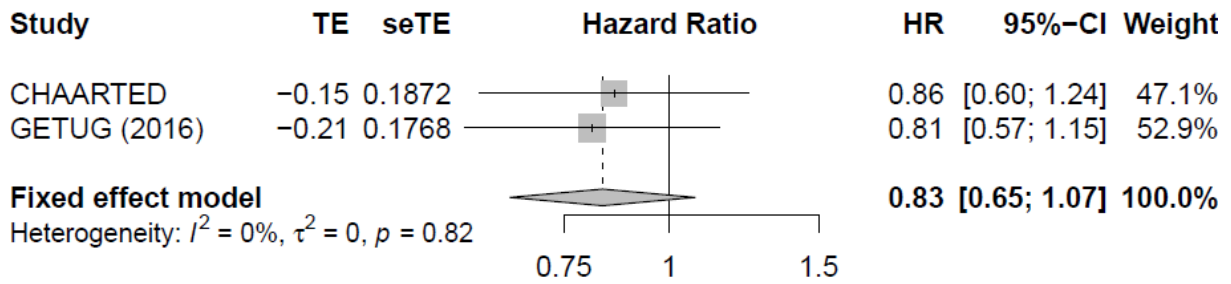


Abbildung 322 (Anhang): Forest Plot für die Population *Low-Volume Disease* des *Progressionsfreien Überlebens* aus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG